

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pitolisant (Wakix®)

Bioprojekt Deutschland GmbH
als örtlicher Vertreter von Bioprojet Pharma SAS
Modul 3 A

*Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern ab einem
Alter von 6 Jahren mit oder ohne Kataplexie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 04.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	62
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	62
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	69
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	69
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	70
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnosekriterien für eine Narkolepsie gemäß ICSD-3 (Hanin <i>et al.</i> 2021; Plazzi <i>et al.</i> 2018a).....	14
Tabelle 3-2: Arzneimitteltherapie der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern (vereinfacht nach Bassetti <i>et al.</i> 2021).....	20
Tabelle 3-3: Inzidenzraten der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern für Deutschland .	26
Tabelle 3-4: Inzidenzraten der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern für europäische Länder.....	29
Tabelle 3-5: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren für die Jahre 2021–2026.....	31
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-7: Jährliche Neudiagnosen der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern, die im Jahr 2023 6 bis 17 Jahre alt sind, basierend auf einer Inzidenzrate von 0,15/100.000 Personenjahre	33
Tabelle 3-8: Obergrenze der jährlichen Neudiagnosen der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern, die im Jahr 2023 6 bis 17 Jahre alt sind, basierend auf einer Inzidenzrate von 0,51/100.000 Personenjahre	34
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	50
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	51
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	51
Tabelle 3-18: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	64
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	71

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Fläche unter der Kurve
C_{max}	Höchstkonzentration
CYP	Cytochrom P450
DGSM	Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EDS	Schwerste Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ESS-CHAD	Epworth Sleepiness Scale – Child and Adolescent Version
EU	Europäische Union
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H1N1	Influenza A-Virus vom Subtyp H1N1
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
ICD-10	International Classification of Diseases, Tenth Revision
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorder, Third Edition
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
NSAR	Nichtsteroidale Antiphlogistika
NT1	Narkolepsie-Typ 1
NT2	Narkolepsie-Typ 2
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSG	Polysomnographie

PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Rapid Eye Movement
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOL	Sleep Onset Latency
SOREMP	Sleep-Onset-REM-Periode
UK	Vereinigtes Königreich
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Pitolisant ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Das vorliegende Dossier betrifft die Zulassungserweiterung von Pitolisant für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (Bioprojet Pharma 2023). In dem

Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen (Patienten ab 18 Jahren) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist Pitolisant bereits vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet worden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017).

Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt (European Medicines Agency 2023). Damit gilt für Pitolisant als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und der Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022) der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; für Pitolisant ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Damit gilt für Pitolisant als Orphan Drug der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; für Pitolisant ist daher keine zVT zu benennen. Ein Beratungsgespräch zu dieser Zulassungserweiterung hat nicht stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen in Abschnitt 3.1 stammen aus den Zulassungsunterlagen für Pitolisant und der Verfahrensordnung des G-BA. Das Anwendungsgebiet von Pitolisant wurde der Fachinformation von Pitolisant (Wakix®) entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bioprojet Pharma (2023). Fachinformation - Wakix 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand: März 2023.
2. European Medicines Agency (2023). European Public Assessment Report Wakix.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pitolisant. Vom 19. Januar 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2838/2017-01-19_AM-RL-XII_Pitolisant_D-250_BAnz.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. August 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 14.12.2022 B2 in Kraft getreten am 15. Dezember 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick

Pitolisant ist seit dem Jahr 2016 in Deutschland zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Erwachsenen zugelassen. Durch die Erweiterung der Zulassung auf die Altersgruppe 6 bis 17 Jahren ergänzt Pitolisant die wenigen Behandlungsmöglichkeiten für Jugendliche und Kinder mit Narkolepsie. Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine seltene, neurologische und chronische Erkrankung, die sowohl Kinder als auch Erwachsene betrifft. Bei 50 % der Patienten manifestiert sich die Erkrankung vor dem vollendeten 18. Lebensjahr (Bassetti *et al.* 2019). Leitsymptom der Narkolepsie ist eine chronische, schwerste Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) und Einschlafneigung, die alle Patienten betrifft und zudem bei vielen Patienten auch als erstes Krankheitssymptom auftritt. Als weiteres Leitsymptom treten zusätzlich Kataplexien bei einem Großteil der Patienten auf, bei denen es sich um kurz andauernde, durch eine Emotion ausgelöste Anfälle von Muskelversagen handelt. 60 bis 75 % der Kinder, die an einer Narkolepsie leiden, sind auch von solchen Kataplexien betroffen (Blackwell *et al.* 2022). Typischerweise treten erste kataplektische Anfälle erst Monate bis Jahre nach Manifestation der EDS auf (Blackwell *et al.* 2022, Baumann *et al.* 2014). Sowohl EDS als auch Kataplexien können zu erheblichen psychosozialen Konsequenzen führen und die Lebensqualität der Betroffenen enorm beeinflussen (Jennum *et al.* 2009).

Pathogenese

Die Ursachen für das Auftreten einer Narkolepsie sind noch nicht vollständig bekannt (Plazzi *et al.* 2018a, Bassetti *et al.* 2019). Während die EDS sowie andere für eine Narkolepsie typische Symptome wie Schlafparalyse und schlafbezogene Halluzinationen auch bei anderen Schlafstörungen beobachtet werden können, sind Kataplexien spezifisch für das Krankheitsbild der Narkolepsie (Nishino *et al.* 2010, Baumann *et al.* 2014).

Narkolepsien, vor allem Narkolepsien mit Kataplexien, werden mit einem Defizit an Hypocretin-1 in der Zerebrospinalflüssigkeit (kurz: Liquor) in Verbindung gebracht. Das exzitatorische Neuro-Peptidhormon Hypocretin-1 wird aus hypocretinergen Neuronen des dorsolateralen Hypothalamus freigesetzt und führt zu einer Reizweiterleitung insbesondere zu aminergen Neuronen wie z. B. histaminerge oder noradrenerge Neuronen, die an der Kontrolle

des Wachseins beteiligt sind (Schwartz 2011). Bei Patienten, die an einer Narkolepsie mit Kataplexien leiden, konnte eine deutliche Reduktion bis hin zum fast vollständigen Verlust hypocretinergener Neurone beobachtet werden (Mignot *et al.* 2002). Die Reduktion dieser Neurone ist wahrscheinlich auf autoimmunologische Prozesse zurückzuführen, bei denen sich CD4⁺ T-Zellen gegen Oberflächenantigene auf hypocretinergen Neuronen richten (Latorre *et al.* 2018; Latorre *et al.* 2022). Als (Mit-)Auslöser für die Aktivierung der T-Zellen werden unter anderem Infektionen mit Streptokokken, Influenza-Viren oder Impfungen diskutiert (Aran *et al.* 2009, Han *et al.* 2013, Singh *et al.* 2013; siehe Abschnitt zu Risikofaktoren).

Für Narkolepsien ohne Kataplexien, die vor allem durch die EDS geprägt sind, sind die pathophysiologischen Vorgänge weitestgehend unklar (Szabo *et al.* 2019, Baumann *et al.* 2014). Bei 10 bis 24 % der Patienten kann ein Hypocretin-1-Defizit nachgewiesen werden (Baumann *et al.* 2014). Die Mehrzahl hat jedoch normale Hypocretin-1-Spiegel. In der Literatur wird eine Narkolepsie ohne Kataplexie teilweise auch als prodromale Form einer Narkolepsie mit Kataplexie beschrieben (Pizza *et al.* 2014, Lopez *et al.* 2017). Es kann zu Übergängen zwischen Narkolepsien ohne und mit Kataplexien kommen (Bassetti *et al.* 2019).

Klassifikationen/Subtypen

Entsprechend der International Classification of Sleep Disorder – Third Edition (ICSD-3) werden zwei Subtypen der Narkolepsie differenziert: Narkolepsie-Typ 1 (NT1, mit Kataplexie und/oder Hypocretin-1-Defizit) und Narkolepsie-Typ 2 (NT2, ohne Kataplexie oder Hypocretin-1-Defizit) (Blackwell *et al.* 2022; Hanin *et al.* 2021). Der weitaus häufigere Subtyp ist dabei die NT1.

Klinisches Bild

Die fünf Hauptsymptome, die im Rahmen einer Narkolepsie auftreten, sind EDS, Kataplexien, ein stark fragmentierter Nachtschlaf, schlafbezogene Halluzinationen und Schlafparalysen. Während die EDS ausnahmslos alle Patienten betrifft, leiden ca. 60 bis 75 % der Patienten an Kataplexien. Bei etwa 65 % der Patienten kommt es zu einer starken Fragmentierung des Nachtschlafs und bei etwa 50 % aller Patienten treten schlafbezogenen Halluzinationen und Schlafparalysen auf (Bassetti *et al.* 2019).

Chronische, schwerste Tagesschläfrigkeit

Die EDS stellt das klassische Leitsymptom aller Narkolepsien dar. Typischerweise äußert sich die EDS als ein übermäßiges, nicht zu unterdrückendes Schlafbedürfnis während des Tages, das sich durch monotone Aktivitäten oder Inaktivität verschlimmert, und oft in Kombination mit Aufmerksamkeitsproblemen und kognitiven Dysfunktionen auftritt (Bassetti *et al.* 2021; Golden und Lipford 2018). Auch kann es durch die EDS zu automatisierten Verhaltensweisen kommen, wie z. B. das Weiterschreiben auf Papier, obwohl der Blattrand schon erreicht ist (Bassetti *et al.* 2019; Blackwell *et al.* 2022). Dies wird heute als „Mikroschlaf“ verstanden bzw. ein „Zwischenzustand“ zwischen Wachheit und Schlaf. Narkoleptiker empfinden kurze Schlafphasen am Tag meist als erholsam und können nach ihren Schlafphasen oft auch von Traumerlebnissen berichten (Scammell 2015). Kinder reagieren auf das übermäßige

Schlafbedürfnis typischerweise mit Hyperaktivität, Stimmungsschwankungen, Aggressivität oder Reizbarkeit (Plazzi *et al.* 2018a; Morse 2019).

Kataplexien

Für Patienten, die an einer NT1 leiden, werden Kataplexien als weiteres Leitsymptom beschrieben. Kataplexien sind das einzige Symptom, das spezifisch für eine Narkolepsie ist. Bei einer Kataplexie kommt es zu einer transienten Muskelschwäche, die oft im Bereich der Gesichtsmuskeln beginnt und sich durch eine Erschlaffung des Kiefers und ein kurzes Fallenlassen des Kopfes zeigt und dann auf den weiteren Körper übergehen kann. Während der Kataplexie ist der Betroffene bei vollem Bewusstsein. Auch die Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten können betroffen sein, was zu einem völligen Verlust der Körperspannung führen kann (Golden und Lipford 2018). Bei Kindern ist eine ausgeprägte Schwäche der Gesichts-, Kiefer- und Augenlidmuskulatur kombiniert mit einer Vorwölbung der Zunge und einer Extension des Halses typischerweise zu beobachten. Bei Erwachsenen werden Kataplexien meist durch positive Emotionen wie Lachen oder Freude ausgelöst, währenddessen bei Kindern Kataplexien auch spontan ohne erkennbaren Auslöser auftreten können (Plazzi *et al.* 2018a). Bei Erwachsenen dauern Kataplexien in der Regel nur wenige Sekunden bis Minuten an (Golden und Lipford 2018). Bei Kindern hingegen treten häufiger auch prolongierte Kataplexien auf (Plazzi *et al.* 2018a). Selten können sich die Kataplexien bis zu einem sogenannten „Status cataplecticus“ steigern. Dabei können kataplektische Episoden wiederholt und anhaltend über mehrere Stunden hinweg auftreten (Scammell 2003).

Fragmentierter Nachtschlaf

Bei Narkoleptikern ist die 24-Stunden-Schlafzeit in der Regel nicht höher als die von gesunden Menschen. Nachts kann jedoch bei Betroffenen meist ein stark fragmentierter Nachtschlaf, verbunden mit häufigem Aufwachen, beobachtet werden (Morse 2019; Postiglione *et al.* 2018). Bei Kindern kann es dagegen insbesondere zu Beginn der Erkrankung zu einem plötzlichen und sprunghaften Anstieg der 24-Stunden-Schlafzeit kommen (Golden und Lipford 2018).

Schlafparalysen und schlafbezogene Halluzinationen

Als weitere, nicht spezifische Symptome für eine Narkolepsie werden Schlafparalysen und schlafbezogene Halluzinationen beschrieben (Bassetti *et al.* 2019). Schlafparalysen, auch als Schlaf lähmungen bezeichnet, sind durch Lähmungen der Skelettmuskulatur während des Schlafes gekennzeichnet, die beim Aufwachen verschwindet. Bei schlafbezogenen Halluzinationen erleben die Betroffenen dagegen während des Einschlafens (hypnagoge schlafbezogene Halluzinationen) oder während des Aufwachens (hypnopompe schlafbezogene Halluzinationen) visuelle oder sensorische traumähnliche Erfahrungen, die teilweise schwer von der Realität zu unterscheiden sind. Vor allem bei Kleinkindern ist es schwierig Schlafparalysen und schlafbezogene Halluzinationen zu identifizieren, weil Kinder in diesem Alter ihre Erlebnisse nur eingeschränkt kommunizieren können (Plazzi *et al.* 2018a).

Diagnose

Die Diagnosestellung einer NT1 erfolgt aufgrund ihres einprägsamen klinischen Bildes schneller als die Diagnose einer NT2. Die Diagnosestellung einer NT2 stellt aufgrund ihrer unspezifischen Symptomatik selbst erfahrene Kliniker vor eine Herausforderung (Baumann *et al.* 2014). Gemäß ICSD-3 müssen zur Diagnosestellung einer Narkolepsie (Typ 1 oder 2) neben den klinischen Angaben zum Vorliegen einer chronischen (>3 Monate) EDS bestimmte Befunde bei den apparativen schlafmedizinischen Untersuchungen vorhanden sein. Im Multiplen Schlaflatenz Test (MSLT; siehe Abschnitt zur Diagnostik) muss die mittlere Einschlaf-Latenzzeit (Sleep Onset Latency, SOL) im Durchschnitt weniger als 8 Minuten betragen und zusätzlich müssen mindestens zweimalig vorzeitig auftretende REM-Schlafphasen (Sleep-Onset-REM-Periode, SOREMP) auftreten. Zudem dürfen die EDS sowie die Ergebnisse des MSLT nicht durch andere Ursachen wie z. B. Medikamente, Schlafmangel oder das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe erklärt werden können.

Für die NT1 sind zudem das Auftreten von Kataplexien und (falls gemessen) ein erniedrigter Hypocretin-1-Spiegel im Liquor weitere Diagnosekriterien. Können bei einem Patienten keine Kataplexien beobachtet werden und ist gleichzeitig sein Hypocretin-1-Spiegel im Liquor höher als der für eine NT1 angegebene Schwellenwert, kann die Diagnose einer NT2 gestellt werden (Hanin *et al.* 2021; Plazzi *et al.* 2018a; Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Diagnosekriterien für eine Narkolepsie gemäß ICSD-3 (Hanin *et al.* 2021; Plazzi *et al.* 2018a)

Diagnosekriterien für Narkolepsie	
Narkolepsie-Typ 1 (NT1)	Narkolepsie-Typ 2 (NT2)
A EDS ^a besteht seit ≥ 3 Monaten & kann nicht durch andere Ursachen erklärt werden UND	A EDS ^a besteht seit ≥ 3 Monaten & kann nicht durch andere Ursachen erklärt werden UND
B 1) Kataplexien treten auf UND mittlere SOL ≤ 8 Minuten und ≥ 2 SOREMPs während des MSLT (eine SOREMP ≤ 15 Minuten nach Schlafbeginn in der vorangegangenen nächtlichen PSG kann eine der SOREMPs im MSLT ersetzen) UND/ODER	B Mittlere SOL ≤ 8 Minuten und ≥ 2 SOREMPs während des MSLT (SOREMP ≤ 15 Minuten nach Schlafbeginn in der vorangegangenen nächtlichen PSD kann eine der SOREMPs im MSLT ersetzen) ^b
2) Niedrige Hypocretin-1-Spiegel im Liquor von ≤ 110 pg/ml oder $< 1/3$ des Durchschnittswertes eines gesunden Probanden unter gleichen Testbedingungen	C Keine Kataplexien und Hypocretin-1-Spiegel im Liquor nicht erniedrigt oder nicht dokumentiert.
Für die Diagnose einer Narkolepsie-Typ 1 muss Kriterium A und mindestens eines der Kriterien B 1 – 2 erfüllt sein. Für die Diagnose einer Narkolepsie-Typ 2 müssen die Kriterien A bis C erfüllt sein.	
a: Bei Kindern kann sich die EDS manchmal als übermäßig langer Nachtschlaf oder als Wiederaufnahme von Nickerchen, die sich über den Tag verteilen, zeigen.	
b: Entwickelt sich nachträglich eine Kataplexie oder werden niedrige bzw. nicht messbare Hypocretin-1-Spiegel im Liquor gemessen, erfolgt eine Reklassifizierung als Narkolepsie-Typ 1.	
EDS, Excessive Daytime Sleepiness (Schwerste Tagesschläfrigkeit); REM, Rapid Eye Movement; SOL, Sleep Onset Latency; SOREMP, Sleep-Onset-REM-Periode; MSLT, Multiple Sleep Latency Test; PSG, Polysomnographie	

Diagnostik

Für die Diagnosestellung einer Narkolepsie werden für Erwachsene, Jugendliche und Kinder gemäß ICSD-3 die gleichen Kriterien empfohlen (Plazzi *et al.* 2018a). Dabei ist zu beachten, dass sich die Symptome bei Kindern, vor allem im präpubertären Alter, unterschiedlich zu den Symptomen von Erwachsenen äußern können (siehe Abschnitt zum klinischen Bild). Um die aktuellen internationalen Kriterien zur Diagnosestellung einer Narkolepsie zu bestätigen, werden neben einer gezielten Anamnese verschiedene nicht-apparative sowie apparative Verfahren genutzt, die bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern gleichermaßen Anwendung finden:

Nicht-apparative Verfahren: Schlaffragebögen und Schlaftagebücher.

Apparative Verfahren: Nächtliche Polysomnographie (PSG) mit anschließendem Multiple Sleep Latency Test (MSLT) am Folgetag unter Laborbedingungen, Aktigraphie, Hypocretin-1-Messungen und ggf. optional genetische Untersuchungen bei Patienten mit unklarem klinischem Befund (Bassetti *et al.* 2019; Blackwell *et al.* 2022).

Standardisierte und validierte Fragebögen zur Schlafdiagnostik

In der Praxis hat sich zur individuellen und subjektiven Beurteilung der EDS vor allem die Epworth Sleepiness Scale (ESS) als geeigneter standardisierter Kurzfragebogen gezeigt (Golden und Lipford 2018). Die ESS kann sowohl als Screening-Instrument als auch zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Im Rahmen der ESS bewertet ein Patient auf einer

vierstufigen Skala (0 = niemals; 3 = hohe Wahrscheinlichkeit) retrospektiv, wie wahrscheinlich es ist, dass er in acht typischen Alltagssituationen einschläft. Die Summe der acht Items ergibt einen ESS-Score zwischen 0 und 24 (Johns 1991). Ein ESS-Score mit einem Wert über 10 spiegelt dabei eine pathologische Müdigkeit wider (Morse 2019; Golden und Lipford 2018). Patienten mit einer Narkolepsie erreichen in der Regel ESS-Scores größer als 13 (Golden und Lipford 2018). Der ESS ist für den Einsatz bei Erwachsenen mit Narkolepsie validiert (Johns 2000). Auch für die Anwendung bei Jugendlichen hat sich der ESS als geeignet gezeigt (Chung und Cheung 2008; Gibson *et al.* 2006; Shin *et al.* 2003). Für den Einsatz bei Kindern haben sich die Fragestellungen zum Teil als zu kompliziert erwiesen, weshalb Versionen für Kinder mit angepassten und vereinfachten Fragestellungen entwickelt wurden, wie z. B. die ESS-Child and Adolescent Version (ESS-CHAD), die für den Einsatz bei Kindern validiert wurde (Benmedjahed *et al.* 2017; Morse 2019).

Schlafstagebücher

Vor allem bei der Diagnosestellung einer Narkolepsie im Kindesalter können Schlafstagebücher unterstützen. Meist werden die Eltern gebeten, über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen vor der Durchführung einer PSG mit anschließendem MSLT Schlaf- und Wachzeiten des Kindes zu dokumentieren (Morse 2019). Dadurch kann einerseits eine schlechte Schlafhygiene als auch ein gestörtes nächtliches Schlafmuster identifiziert und ggf. als Ursache für die EDS ausgeschlossen werden. Der subjektive Einfluss der Eltern bei der Dokumentation ist bei der Bewertung des Schlafstagebuches unbedingt mit einzubeziehen (Blackwell *et al.* 2022; Benmedjahed *et al.* 2017).

Aktigraphie

Auch eine Aktigraphie kann hilfreich sein, um andere Auslöser als eine Narkolepsie für eine EDS auszuschließen. Bei einer Aktigraphie trägt der Patient ein Armband an seinem nicht-dominanten Handgelenk, das die menschlichen Aktivitäts- und Ruhezyklen dokumentiert (Golden und Lipford 2018, Blackwell *et al.* 2022). Dadurch kann objektiv der Schlaf-Wach-Rhythmus des Patienten abgebildet werden. Eine Aktigraphie sollte wie ein Schlafstagebuch über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen vor einer PSG mit anschließendem MSLT durchgeführt werden (Morse 2019). Generell sollten Aktigraphie und Schlafstagebuch immer kombiniert angewandt werden, um eine synergistische Auswertung zu ermöglichen (Blackwell *et al.* 2022).

Polysomnographie (PSG)

Eine PSG wird u.a. genutzt, um die Kontinuität der verschiedenen Schlafphasen eines Menschen zu erfassen. Dabei werden vier Schlafphasen unterschieden: Einschlafphase, Leichtschlafphase, Tiefschlafphase als Non-REM-Phasen und die Traumschlafphase als REM-Phase. Während der PSG werden kontinuierlich verschiedene physiologische Körperfunktionen gemessen (Blackwell *et al.* 2022). Die Durchführung erfolgt in der Regel nachts. Bei Kleinkindern und Kindern bis zum 6. Lebensjahr wird eine PSG allerdings über einen Zeitraum von 24 Stunden empfohlen (Bassetti *et al.* 2019). Im Rahmen der Diagnose einer Narkolepsie zielt die PSG vor allem darauf ab SOREMPs und etwaige nächtliche Beinbewegungen oder andere Störungen zu detektieren (Blackwell *et al.* 2022).

Multiple Sleep Latency Test (MSLT)

Ein MSLT wird immer nach einer nächtlichen PSG durchgeführt, da mindestens 6 Stunden Schlaf mittels PSG vor einem MSLT aufgezeichnet werden sollten, um eine valide Auswertung des MSLT zu gewährleisten (Blackwell *et al.* 2022; Littner *et al.* 2005). Der Test dient der objektiven Messung der EDS und besteht aus vier bis fünf 20-minütigen gleich aufgebauten Einheiten, die 2 Stunden nach dem morgendlichen Aufwachen durchgeführt werden sollten (Krahn *et al.* 2021). Während einer Einheit befindet sich der Patient in einem abgedunkelten, angenehm temperierten Raum und soll versuchen in einem Bett liegend einzuschlafen. Dabei werden, wie bei einer PSG, Wachheit bzw. die verschiedenen Schlafphasen, die der Patient während der Einheit durchläuft, aufgezeichnet. Zwischen den Einheiten steht der Patient unter dauerhafter Beobachtung, um ein Einschlafen zwischen den Untersuchungen zu verhindern. Insgesamt dauert der MSLT ca. 7 Stunden. Der MSLT zielt wie die PSG vor allem darauf ab, die mittlere SOL sowie SOREMPs zu erfassen (Morse 2019). Für den MSLT gibt es keine an Kinder angepasste Auswertung, weshalb empfohlen wird, dass die Interpretation der Ergebnisse von Ärzten mit Erfahrungen im Bereich der pädiatrischen Narkolepsie durchgeführt wird (Blackwell *et al.* 2022).

Untersuchungen des Hypocretin-1-Spiegels mittels Lumbalpunktion

Während für die Diagnose einer NT2 bisher keine relevanten Biomarker identifiziert wurden, kann eine NT1 anhand des Biomarkers Hypocretin-1 diagnostiziert werden (Baumann *et al.* 2014). Niedrige (≤ 110 pg/ml) oder nicht messbare Hypocretin-1-Spiegel im Liquor weisen auf das Vorliegen einer NT1 hin. Die Entnahme des Liquors erfolgt mittels Lumbalpunktion (Blackwell *et al.* 2022; Morse 2019, Plazzi *et al.* 2018a). Aufgrund des invasiven Charakters des Eingriffs wird die Bestimmung des Hypocretin-1-Spiegels nur durchgeführt, wenn z. B. die Ergebnisse der PSG und des MSLT nicht aussagekräftig sind oder bei besonders jungen Patienten (Kinder unter 5 Jahre), da in diesem Fall keine repräsentativen Ergebnisse durch andere Diagnostikverfahren erwartet werden können (Morse 2019).

Humanes Leukozyten Antigen (HLA)-Typisierung

Auch die HLA-Typisierung kann in Fällen, in denen die Diagnosestellung einer Narkolepsie erschwert ist, einen Anhaltspunkt für eine Narkolepsie liefern. Vor allem das HLA-Klasse-II-Allel DQB1*0602 wurde als Indikator für das Auftreten einer Narkolepsie identifiziert (siehe Abschnitt zu Risikofaktoren). Mithilfe einer HLA-Typisierung über eine Blutentnahme kann überprüft werden, ob der Patient Träger des Allels ist (Morse 2019).

Risikofaktoren

Insgesamt ist davon auszugehen, dass vor allem das Auftreten einer Narkolepsie mit Kataplexie durch eine genetische Prädisposition begünstigt und durch polygene Risikofaktoren und Umweltfaktoren (z. B. Infektionen, Impfungen) ausgelöst wird.

Genetische Prädisposition

Das Krankheitsbild der Narkolepsie weist von allen Erkrankungen die höchste Assoziation mit dem HLA-System auf. Unter anderem sind 85 bis 95 % der Patienten, die an einer Narkolepsie mit Kataplexie leiden, Träger des HLA-Klasse-II-Allels DQB1*0602 (Mignot *et al.* 2001; Tafti

et al. 2014). Menschen, die heterozygot für dieses Allel sind, haben im Vergleich zu Nicht-Trägern des Allels DQB1*0602 ein 7-fach erhöhtes Risiko an einer Narkolepsie mit Kataplexie zu erkranken, bei homozygoten Trägern ist das Risiko sogar 25-mal höher (Pelin *et al.* 1998). Auch bei 41 % der Patienten, die von einer NT2 betroffen sind, konnte das HLA-Klasse-II-Allel DQB1*0602 gefunden werden, aber nur bei 18 bis 35 % der Allgemeinbevölkerung (Nishino *et al.* 2010). Auch andere HLA-Allele können mit dem Auftreten einer Narkolepsie assoziiert werden, wobei HLA-Klasse-II-Allele einen stärkeren Einfluss auf das Auftreten haben als HLA-Klasse-I-Allele (Tafti *et al.* 2016, Ollila *et al.* 2015).

Infektionen der oberen Atemwege mit Streptokokken oder Influenza-Viren

Das für eine NT1 typische Hypocretin-1-Defizit wird mit dem Auftreten von autoimmunologischen Reaktionen in Verbindung gebracht, die zu einem Untergang hypocretinergener Neurone führen. Als Auslöser dieser Autoimmunreaktionen werden Infektionen der oberen Atemwege mit *Streptococcus pyogenes* oder Influenza-A-Viren wie z. B. das H1N1-Virus insbesondere im Winter diskutiert, die zu einem verstärkten Ausbruch einer Narkolepsie im Zeitraum April bis Juli führen (Aran *et al.* 2009; Han *et al.* 2011). In diesem Zusammenhang konnte vor allem bei präpubertären Kindern ein schnellerer und gravierenderer Krankheitsbeginn im Vergleich zu anderen Altersgruppen beobachtet werden (Han *et al.* 2011).

Impfungen gegen das Influenza-A-Virus H1N1

2010 häuften sich Berichte über ein verstärktes Auftreten von Narkolepsien nach einer Impfung mit dem adjuvantierten H1N1-Impfstoff Pandemrix® unter anderem in Finnland, Frankreich und Kanada. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der H1N1-Impfung und dem Auftreten einer Narkolepsie konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Vielmehr geht man davon aus, dass die Kombination der unspezifischen immunstimulierenden Wirkung des Adjuvans und des H1N1-Antigens das Auftreten einer Narkolepsie begünstigt (Han *et al.* 2011).

Verlauf und Komplikationen

Die Narkolepsie weist einen bimodalen Alters-Peak um das 15. und 30. Lebensjahr auf (Golden und Lipford 2018). In der Regel manifestiert sich zuerst eine EDS, der bei einer NT1 meist eine Kataplexie innerhalb von Wochen bis Jahre folgt (Blackwell *et al.* 2022). Typischerweise bleibt der Verlauf der Erkrankung weitestgehend stabil. EDS und Kataplexien können sich mit zunehmendem Alter bessern, die Qualität des Nachtschlafes nimmt dagegen meist weiter ab (Dauvilliers *et al.* 2007).

Schlafbezogene Komplikationen

Aufgrund des bei einer Narkolepsie gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus können weitere komorbide Schlafstörungen resultieren wie z. B. Alpträume, luzides Träumen, Schlafwandeln und Restless-Leg-Syndrom (Blackwell *et al.* 2022).

Psychosoziale Komplikationen

Nicht zu vernachlässigen ist der allgemeine Einfluss einer Narkolepsie auf die psychische Gesundheit der Betroffenen. Depressionen, bipolare Störungen und Angststörungen sind häufige Komorbiditäten, die im Zusammenhang mit einer Narkolepsie bei Erwachsenen,

Jugendlichen und Kindern beobachtet werden können (Blackwell *et al.* 2022; Plazzi *et al.* 2018a; Thorpy und Hiller 2017). Auch das Sozial- und Berufsleben wird vor allem durch die EDS negativ beeinflusst (Golden und Lipford 2018; Blackwell *et al.* 2022). Kinder schildern im Zusammenhang mit ihren Symptomen häufig ein Gefühl der Hilflosigkeit und sehen in ihrer Erkrankung eine erhebliche Behinderung für die Akzeptanz in der Schule, beim Sport und bei sozialen Aktivitäten. Meist resultiert daraus ein stark vermindertes Selbstwertgefühl. Erschwerend kommt hinzu, dass eine NT1 im Kindesalter bei ca. 17 % von einem verfrühten Eintritt in die Pubertät begleitet wird, was eine zusätzliche Belastung für das Kind bedeuten kann (Poli *et al.* 2013).

Gewichtszunahme nach Beginn einer Narkolepsie

Einige Studien konnten eine Assoziation zwischen einer bestehenden Narkolepsie und einer Adipositas identifizieren. Die Gewichtszunahme beginnt in der Regel sobald sich die ersten Symptome der Narkolepsie zeigen (Golden und Lipford 2018; Blackwell *et al.* 2022; Plazzi *et al.* 2018a). Die Ursache dafür ist bisher unklar. Vermutet wird, dass bei Patienten mit abnormalen Hypocretin-1-Spiegeln, wie sie in der Regel bei Patienten mit einer NT1 beobachtet werden können, der Energiestoffwechsel beeinflusst wird. Die Zunahme des Body Mass Index kann eine Obstruktion der oberen Atemwege begünstigen, wodurch wiederum das Risiko für das Auftreten einer obstruktive Schlafhypopnoen/-apnoen erhöht wird (Blackwell *et al.* 2022).

Zielpopulation

Pitolisant ist indiziert zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (Bioprojet Pharma 2023b).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Narkolepsie manifestiert sich meist im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter (Golden und Lipford 2018). Eine kurative Behandlung ist derzeit nicht möglich. Daher zielt jede Therapiemaßnahme auf eine Behandlung der Symptome ab. Als Leitsymptom aller Narkolepsien führt die EDS, charakterisiert durch ein nicht durchbrechbares Schlafbedürfnis während des Tages, zu großen Einschränkungen in allen Lebensbereichen der Betroffenen. Patienten, die zusätzlich noch an Kataplexien als Leitsymptom leiden, müssen zu jeder Zeit befürchten, kurzfristig die Kontrolle über bestimmte Muskelgruppen zu verlieren und dadurch in ihrem Handeln zumindest teilweise eingeschränkt zu sein. Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales stuft aufgrund der starken Einschränkungen, die aus einer Narkolepsie resultieren, die Betroffenen in den meisten Fällen als „schwerbehindert“ ein (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2020).

Empfehlungen für die Behandlung der Narkolepsie sind in der europäischen Leitlinie der European Academy of Neurology, European Sleep Research Society und des European Narcolepsy Network von 2021 zu finden. Die europäische Leitlinie stellt sowohl Therapieempfehlungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder dar. Die nationale S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Narkolepsie von 2012 ist aktuell nicht mehr gültig und wurde zum Zeitpunkt der Dossiererstellung überarbeitet. Ihre Gültigkeit endete im September 2017 (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).

Medikamentöse Therapie der Symptome

Gemäß europäischer Leitlinie sollten bei der Auswahl der Arzneimitteltherapie einerseits die dominierenden Symptome des Patienten und andererseits die zum Arzneimittel vorliegende Evidenz in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Dabei unterscheiden sich die pharmakologischen Managementstrategien für Erwachsenen von denen von Jugendlichen und Kindern (Bassetti *et al.* 2021).

Pharmakologisches Management einer Narkolepsie mit Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern

Für Jugendliche und Kinder wird zur Behandlung einer Narkolepsie mit Kataplexien zunächst eine Monotherapie mit Natriumoxybat empfohlen. Falls notwendig kann dazu Modafinil oder Methylphenidat kombiniert werden. Die europäische Leitlinie führt zusätzlich auch noch die Möglichkeit des Einsatzes einer Kombination aus Modafinil, Venlafaxin und Methylphenidat auf. Darüber hinaus wird auch der Einsatz einer Kombination bestehend aus Modafinil, Natriumoxybat, einem Antidepressivum (z. B. Clomipramin, Venlafaxin) und Methylphenidat oder Pitolisant als Alternative genannt (Bassetti *et al.* 2021; Tabelle 3-2).

Pharmakologisches Management einer Narkolepsie ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern

Für Jugendliche und Kinder wird laut europäischer Leitlinie für die Behandlung der EDS ohne Kataplexien eine Monotherapie mit Modafinil, Methylphenidat, Natriumoxybat, Amphetamin-Derivaten oder Pitolisant empfohlen. Falls mit keinem der genannten Wirkstoffe ein ausreichender Behandlungseffekt erzielt werden kann, werden keine weitere Therapieempfehlungen für diese Altersgruppen getroffen (Bassetti *et al.* 2021; Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Arzneimitteltherapie der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern (vereinfacht nach Bassetti *et al.* 2021)

Pharmakologisches Management der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern	
Narkolepsie mit Kataplexie	Narkolepsie ohne Kataplexie
<u>Monotherapie:</u>	<u>Monotherapie:</u>
➤ Natriumoxybat*	➤ Modafinil
<u>Kombinationstherapie:</u>	➤ Methylphenidat
➤ Modafinil ODER Methylphenidat, UND Natriumoxybat*	➤ Natriumoxybat*
<u>Andere Kombinationstherapien:</u>	➤ Amphetamin-Derivate
➤ Modafinil UND Methylphenidat UND Venlafaxin	➤ Pitolisant
➤ Modafinil UND Methylphenidat ODER Pitolisant UND Venlafaxin (ODER Clomipramin, ODER ein anderes Antidepressivum) UND Natriumoxybat*	
* Therapie für Patienten mit einer Schlafapnoe nicht geeignet.	

Zugelassene Arzneimittel zur Behandlung einer Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern in Deutschland

Im pädiatrischen Bereich sind derzeit nur Methylphenidat (ab 6 Jahren) und Natriumoxybat (ab 7 Jahren) für die Therapie einer Narkolepsie zugelassen. Obwohl mehrere Methylphenidat-haltige Arzneimittel auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar sind, hat allein das Medikament „Ritalin[®] 10 mg“ für die Narkolepsie-Behandlung eine Zulassung.

Ritalin[®] – und damit auch erstmalig der Wirkstoff Methylphenidat – wurde bereits im Jahr 1954 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt als Psychostimulanz u.a. zur Behandlung chronischer Müdigkeit, lethargischer und depressiver Zustände, Psychoneurosen und Psychosen in Verbindung mit Depressionen und der Narkolepsie eingeführt (Morton und Stockton 2000). Im Jahr 1966 folgte dann die erstmalige Einführung von Natriumoxybat auf dem deutschen Markt unter dem Handelsnamen Somsanit[®] (Janecek 1973). Indiziert ist Somsanit[®] zur Erzeugung eines Schlafzustandes während und nach Operationen, bei diagnostischen Eingriffen und bei bildgebenden Verfahren, wenn andere Therapiemöglichkeiten nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren (Dr. F. Köhler Chemie GmbH 2009). Ritalin[®] und Somsanit[®] können noch heute bezogen werden. Erst im Jahr 2005 erfolgte die Zulassung von Natriumoxybat zur Therapie der Kataplexie bei Patienten mit Narkolepsie unter dem Namen Xyrem[®]. Im Jahr 2007 folgte dann die Indikationserweiterung für die Therapie der EDS im Rahmen einer Narkolepsie mit Kataplexie (Volk und Musch 2007).

Sowohl Methylphenidat als auch Natriumoxybat unterliegen in Deutschland der Betäubungsmittel-Verordnung und weisen dementsprechend ein erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential auf. Während Methylphenidat bereits 1971 als Betäubungsmittel eingestuft wurde, unterliegt Natriumoxybat erst seit 2002 der Betäubungsmittel-Verordnung (Bundesministerium für Jugend Familie und Gesundheit 1971; Bundesministerium für Gesundheit 2001). Zudem ist die Verordnung solcher Wirkstoffe mit einem erhöhten

Dokumentationsaufwand für Arzt und Apotheke und einem erhöhten Überwachungsaufwand für die zuständige Überwachungsbehörde, die Bundesopiumstelle des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, verbunden. Auch die verkürzte Gültigkeit solcher Verordnungen auf 7 Tage nach Rezeptausstellung kann eine logistische Herausforderung für die Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten darstellen.

Während Methylphenidat als Tablette vorzugsweise am Morgen einzunehmen ist, wird Natriumoxybat als Lösung appliziert (UCB 2021; Novartis Pharma 2018). Natriumoxybat ist dabei zweimal pro Nacht anzuwenden, wobei die erste Dosis vor dem Zubettgehen und die zweite Dosis 2,5 bis 4 Stunden nach der ersten Anwendung einzunehmen ist. Da die Bioverfügbarkeit von Natriumoxybat durch Nahrung stark beeinflusst wird, wird ein Abstand von 2 bis 3 Stunden zwischen Mahlzeit und Einnahme empfohlen (UCB 2021). Die korrekte Anwendung von Natriumoxybat stellt somit für den Patienten im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen eine größere Herausforderung dar. Schwankungen des Wirkstoffspiegels im Blut bedingt durch eine abweichende Einnahme des Arzneimittels können einerseits zu einer ungenügenden Wirksamkeit bei zu niedrigen Wirkstoffspiegeln, andererseits zu vermehrt auftretenden unerwünschten Ereignissen bei zu hohen Wirkstoffspiegeln führen.

Die Evidenz für den Einsatz von Methylphenidat zur Behandlung einer Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern ist gemäß europäischer Leitlinie als „sehr niedrig“ zu bewerten (Bassetti *et al.* 2021). Derzeit gibt es keine randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) für die Anwendung von Methylphenidat.

Methylphenidat wirkt als Wiederaufnahmehemmer der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin im Gehirn und kann dadurch zu einer Reduktion der EDS führen. Auf andere Narkolepsie-Symptome hat es keinen Einfluss. Durch die Erhöhung von Dopamin und Noradrenalin können vor allem kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie z. B. Hypertonie und Arrhythmien sowie ein verminderter Appetit bis hin zur Anorexie resultieren. Zudem kommt es auch im Nucleus accumbens, der einen Teil des Belohnungssystems im Gehirn darstellt und mitverantwortlich für die Suchtentstehung ist, zu einer erhöhten Dopaminfreisetzung, weshalb Methylphenidat ein relativ hohes Missbrauchs- und Suchtpotential aufweist (Calik 2017; Golden und Lipford 2018).

Die Evidenz für den Einsatz für Natriumoxybat wird als „niedrig“ beschrieben (Bassetti *et al.* 2021). Die klinische Wirksamkeit von Natriumoxybat für die Behandlung einer Narkolepsie mit Kataplexien bei Jugendlichen und Kindern wurde erstmals im Jahr 2018 im Rahmen einer Studie mit einem Randomised-Withdrawal-Design gezeigt, wobei der doppelblinde, randomisierte Behandlungszeitraum lediglich 2 Wochen betrug. Dabei führte der Einsatz von Natriumoxybat bei Jugendlichen und Kindern im Vergleich zur Placebo-Kontrolle zu einer effektiven Reduktion der beiden Leitsymptome EDS und Kataplexien. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass sich das Sicherheitsprofil für Jugendliche und Kinder nicht vom Sicherheitsprofil für Erwachsenen unterscheidet. Als häufige Nebenwirkungen konnten während der Studie u.a. Enuresis, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme und ein verminderter Appetit beobachtet werden. Anzumerken ist jedoch, dass der doppelblinde randomisierte kontrollierte Behandlungszeitraum lediglich 2 Wochen umfasste (Plazzi *et al.*

2018b). Der genaue Wirkmechanismus von Natriumoxybat ist bis heute unklar. Wahrscheinlich wirkt Natriumoxybat als Gamma-Aminobuttersäure-(GABA_B)-Rezeptor-Modulator. Darüber hinaus führt Natriumoxybat zusätzlich zu einer verstärkten Dopamin-Freisetzung u.a. im Nucleus accumbens, weshalb auch Natriumoxybat ein erhöhtes Suchtpotential aufweist (Black *et al.* 2017).

Im Gegensatz zu Methylphenidat und Natriumoxybat führt Pitolisant als Antagonist/inverser Agonist am Histamin-H₃-Rezeptor nicht zu einer verstärkten Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens und unterliegt dementsprechend auch nicht der deutschen Betäubungsmittel-Verordnung (Bioprojet Pharma 2023b). Gerade im pädiatrischen Bereich stellt dies einen enormen Therapievorteil dar.

Off-Label-Use zur Behandlung einer Narkolepsie in Deutschland

Während für die Behandlung von Erwachsenen mit einer Narkolepsie sechs zugelassene Arzneimittel in Deutschland verfügbar sind, stehen für Jugendliche und Kinder derzeit nur Methylphenidat und Natriumoxybat zur Verfügung, wobei letzteres nur für die Behandlung einer Narkolepsie mit Kataplexien zugelassen ist (UCB 2021; Novartis Pharma 2018). In Ermangelung von Therapieoptionen im pädiatrischen Bereich erfolgt häufig der Einsatz nicht zugelassener Wirkstoffe als Off-Label-Use. So führt die europäische Leitlinie beispielsweise den Einsatz von Modafinil, Venlafaxin oder Clomipramin im Rahmen einer Kombinationstherapie auf. Auch Pitolisant wird von der europäischen Leitlinie als Erstlinientherapie für Jugendliche und Kinder mit Narkolepsie empfohlen (Bassetti *et al.* 2021). Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie im Jahr 2021 galt der Einsatz von Pitolisant als Off-Label-Use.

Problematisch ist beim Off-Label-Use, dass die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in der Regel nicht im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien festgestellt wurde (Lecendreux 2014). Zudem entfällt die gemäß § 84 Abs. 1 Arzneimittelgesetz festgelegte Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers für gesundheitliche oder tödliche Schäden durch die Anwendung seines Arzneimittels. Bei einem Off-Label-Use kann stattdessen der verordnende Arzt für potentielle Schäden haftbar gemacht werden. Außerdem ist ein Off-Label-Use auch nur in Ausnahmefällen Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dementsprechend stellt sich bei der Verordnung eines Arzneimittels außerhalb der Zulassung immer die Frage der Erstattungsfähigkeit, die im Einzelfall geklärt werden muss.

Nicht-medikamentöse Therapieoptionen

Nicht immer ist eine medikamentöse Therapie der Narkolepsie möglich, so dass beispielsweise während einer Schwangerschaft oder bei Kleinkindern auch auf nicht-pharmakologische Maßnahmen zurückgegriffen werden muss. Aber auch als Ergänzung einer bestehenden Arzneimitteltherapie wird der Einsatz solcher Maßnahmen befürwortet. Gemäß der europäischen Leitlinie werden beispielsweise regelmäßig geplante Schlafepisoden während des Tages zur Reduktion der subjektiven und objektiven EDS angeraten. Obwohl die Evidenz für nicht-medikamentöse Ansätze gering ist, werden sie nachdrücklich empfohlen, da sie sich auch positiv auf die Akzeptanz der Erkrankung auswirken können (Bassetti *et al.* 2021).

Therapeutischer Bedarf

Die Symptome und Folgen einer Narkolepsie stellen die Betroffenen in allen Bereichen des Lebens vor enorme Herausforderungen. Vor allem die Leitsymptome EDS und Kataplexien führen zu nur schwer überwindbaren Hürden im Alltag. Sowohl das nicht beherrschbare Schlafbedürfnis am Tag als auch das nicht kontrollierbare Versagen von zumindest Teilen der Körpermuskulatur sind meist mit einer geringeren Lebensqualität, einer verminderten Leistungsfähigkeit in Beruf sowie Schule und mit einer erhöhten Unfallgefahr assoziiert (Thorpy und Hiller 2017). Aber auch schlafbezogene Halluzinationen, Schlafparalysen und eine starke Fragmentierung des Nachtschlafes können die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinflussen. In Deutschland führt die Diagnose einer Narkolepsie deshalb je nach Schwere der Erkrankung zu einem Grad der Behinderung zwischen 50 und 80 (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2020). Da eine Narkolepsie bei 50 % der Patienten vor dem 18. Lebensjahr diagnostiziert wird, führt sie nicht selten zu erheblichen Entwicklungsstörungen im Kindesalter. Oft sind schulische sowie psychosoziale Probleme die Folge. Typische sind u.a. die Entwicklung von Schamgefühlen und Ängsten vor unkontrollierbaren Situationen infolge des erhöhten Schlafdrucks oder der Kataplexien, eine Isolation vor dem sozialen Umfeld sowie Gedächtnisstörungen. Auch eine Stigmatisierung der Kinder als faul oder unmotiviert kann bei Unverständnis des Krankheitsbildes durch das soziale Umfeld eintreten und stellt eine zusätzliche erhebliche Belastung für das betroffene Kind dar (Plazzi *et al.* 2018a).

Oft resultieren über die eigentliche Symptomatik hinaus weitere Komorbiditäten vor allem im psychiatrischen Bereich. Sowohl Erwachsene, Jugendliche als auch Kinder sind in Folge der Narkolepsie häufiger von Angststörungen, Depressionen oder bipolaren Störungen betroffen als gesunde Menschen (Plazzi *et al.* 2018a; Thorpy und Hiller 2017). Kinder entwickeln neben ihrer Narkolepsie häufig auch ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivität-Syndrom (ADHS) als Kompensationsreaktion auf die Narkolepsie-Symptomatik (Thorpy und Hiller 2017).

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Die Therapie der Symptome einer Narkolepsie kann die Lebensqualität der Betroffenen entscheidend verbessern und so zur sozialen Integrität sowie schulischen und beruflichen Entwicklung der Patienten beitragen. Vor allem im pädiatrischen Bereich stehen derzeit mit den beiden zugelassenen Wirkstoffen Methylphenidat und Natriumoxybat nur unzureichende Therapiemöglichkeiten für die Behandlung einer Narkolepsie zur Verfügung. Zusätzlich fehlt es besonders bei dieser vulnerablen Patientengruppe an Arzneimitteln mit einem günstigen Sicherheitsprofil, da sowohl Methylphenidat als auch Natriumoxybat ein erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential aufweisen. Beide Wirkstoffe unterliegen in Deutschland der Betäubungsmittel-Verordnung. Dagegen hat sich Pitolisant, das bereits seit dem Jahr 2016 zur Behandlung einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Erwachsenen in Deutschland zugelassen ist, als wirksame und sichere Therapieoption ohne ein erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential bewährt.

Pitolisant als sichere und wirksame Therapieoptionen auch im pädiatrischen Bereich

Pitolisant hat sich in den letzten Jahren bereits bei der Therapie von erwachsenen Patienten bewährt und ist für beide Narkolepsie-Typen eine relevante Therapieoption, da es sowohl EDS als auch Kataplexien signifikant reduzieren kann.

Zudem gilt Pitolisant im Gegensatz zu Methylphenidat und Natriumoxybat, die bereits für die Narkolepsie-Therapie bei Jugendlichen und Kindern in Deutschland zugelassen sind, nicht als Betäubungsmittel und ist dementsprechend nicht mit einem erhöhten Missbrauchs- und Suchtpotential assoziiert. Die Erweiterung des Anwendungsgebietes von Pitolisant auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren stellt somit für diese Population eine wertvolle Therapieoption dar, die durch die Verringerung der Leitsymptome der Narkolepsie die Lebensqualität der Patienten entscheidend verbessern kann. Hervorzuheben ist, dass Pitolisant bereits Eingang in die europäische Leitlinien-Empfehlungen für Jugendliche und Kinder gefunden hat, obwohl es zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie im Jahr 2021 keine Zulassung für diese Population hatte.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Narkolepsie gehört zu den seltenen, chronischen Erkrankungen und weist einen bimodalen Alters-Peak um das 15. und 30. Lebensjahr auf (Golden und Lipford 2018). Im Gegensatz zur Lebensqualität wird die Lebenserwartung der Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht beeinträchtigt (Jennum *et al.* 2013).

Grundlegend ist davon auszugehen, dass Prävalenz und Inzidenz der Narkolepsie über die Jahre hinweg weitestgehend stabil bleiben. In den vergangenen Jahren konnten bisher lediglich zwei Inzidenz-Peaks für die Narkolepsie festgestellt werden (Zhang *et al.* 2021). So häuften sich im Rahmen der durch das Influenza-A-Virus vom Subtyp H1N1 verursachten Pandemie im Jahr 2009 Berichte über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Verabreichung adjuvantierter H1N1-Impfstoffe wie z. B. Pandemrix® und einem verstärkten Auftreten von Narkolepsien. In mehreren europäischen Ländern wurde in diesem Zusammenhang eine erhöhte Inzidenz insbesondere bei Menschen unter 18 Jahren festgestellt. In Deutschland war die Erhöhung der Inzidenzrate allerdings nicht so gravierend wie z. B. in Finnland (Oberle *et al.* 2015). Zusätzlich zeigte eine Analyse aller europäischer de novo NT1-Fälle, die seit 1995

in der Datenbank des European Narcolepsy Network registriert wurden, einen weiteren altersspezifischen Anstieg der Inzidenz um das 2,09-fache für Jugendliche und Kinder im Jahr 2013. Auffällig war, dass die meisten dieser Jugendlichen und Kinder einen subakuten Krankheitsausbruch hatten und HLA-DQB1*06:02 positiv waren. Werden nur die de novo NT1-Fälle aus Deutschland ausgewertet, so kann der Inzidenz-Peak jedoch nicht gefunden werden (Zhang *et al.* 2021). Dagegen zeigte die Fallserie eines deutschen pädiatrischen Schlaflabors für die Jahre 2012 bis 2014 eine erhöhte Fallzahl an Narkolepsien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, die ab dem Jahr 2015 wieder zurückging. Möglicherweise kann die kurzfristige Erhöhung auf ein ausgeprägteres Bewusstsein für das Krankheitsbild der Narkolepsie nach der medialen Fokussierung der Thematik im Rahmen der H1N1-Pandemie zurückgeführt werden, welches ab 2015 wieder abnahm (Schlüter *et al.* 2016).

Das Anwendungsgebiet von Pitolisant umfasst die Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren. Pitolisant ist bereits seit dem Jahr 2016 für diese Indikation zur Behandlung von Erwachsenen zugelassen. Es handelt sich somit um eine Erweiterung der Zulassung auf den pädiatrischen Bereich. Da Pitolisant zur Therapie beider Narkolepsie-Typen zugelassen ist, wird nachfolgend die Gesamtpopulation der Narkolepsie betrachtet.

Für die Darstellung aktueller Daten zur Inzidenz und Prävalenz der Narkolepsie in Deutschland und Europa wurde eine orientierende Literatursuche in PubMed und amtlichen Quellen (Beschlüsse des G-BA, Beschlüsse der European Medicines Agency (EMA), deutsche und europäische Leitlinien, orpha.net) durchgeführt. Der Fokus der Literatursuche lag auf der Darstellung von Daten für die Population von 6 bis 17 Jahren.

Inzidenz der Narkolepsie

Die Daten für die Inzidenz der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern werden anhand der Ergebnisse der bibliographischen Literatursuche in PubMed abgeleitet. Weitere Quellen, die relevante Angaben zur Inzidenz der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern angeben, konnten nicht identifiziert werden. Geschlechterspezifische Aussagen können basierend auf den identifizierten Quellen nicht getroffen werden, so dass die abgeleiteten Inzidenzen für männliche und weibliche Jugendliche und Kinder gleichermaßen gelten.

Bibliographische Literatursuche

In den Studien, die im Rahmen der orientierenden Literatursuche identifiziert wurden, wurden die aufgeführten Werte für die Inzidenz der Narkolepsie nicht getrennt für die beiden Narkolepsie-Typen NT1 und NT2 berichtet. Es ist somit davon auszugehen, dass sich die angegebenen Inzidenzen auf die Gesamtpopulation der Narkolepsie beziehen.

Deutschland

Für Deutschland konnte eine Studie identifiziert werden, die Daten zur Inzidenz der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern berichtet (Tabelle 3-3; Oberle *et al.* 2015).

Die retrospektive epidemiologische Studie von Oberle *et al.* wurde nach der H1N1-Pandemie in den Jahren 2009/2010 als Kollaboration des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und der Deutschen

Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (DGSM) durchgeführt. Ziel der Studie war es, den Einfluss der H1N1-Impfung auf die Inzidenz zu überprüfen. Der Studienzeitraum deckte sowohl die präpandemische (01/2007–03/2009), pandemische (vor der Impfung: 04/2009–10/2009, nach der Impfung (11/2009–06/2010) sowie postpandemische Phase (07/2010–12/2011) der H1N1-Pandemie ab. Insgesamt wurden somit Daten aus dem Zeitraum von 01.01.2007 bis 31.12.2011 von 1.198 Patienten mit der ICD-10-Kodierung G47.4 (Narkolepsie und Kataplexie) erhoben. 106 Patienten waren unter 18 Jahre alt. Für die Rekrutierung der Patienten wurden insgesamt 342 DGSM-akkreditierte Schlafzentren eingeladen, von denen 233 letztendlich teilnahmen. Die Datenerhebung stellte keine Vollerhebung dar, weshalb eine Adjustierung zur Anpassung auf eine Unterschätzung der angegebenen Inzidenzraten für Deutschland erfolgte. Die Berechnung der Inzidenzraten erfolgte auf Grundlage der Anzahl der Erst-Diagnosen und der jeweilig aktuellen Bevölkerungszahl und wurde mittels einer Capture-Recapture-Analyse adjustiert.

Obwohl die H1N1-Impfrate mit 4–8 % in Deutschland vergleichsweise gering war, konnte während der postpandemischen Phase für Jugendliche und Kinder ein Anstieg der präpandemischen Inzidenzrate von **0,15/100.000 Personenjahre [95%-KI 0,09–0,22]** um das Dreifache auf **0,51/100.000 Personenjahre [95%-KI 0,40–0,65]** beobachtet werden. Eine Analyse des Inzidenz-Dichte-Verhältnis ergab, dass die Zunahme der Inzidenzrate in dieser Population im Frühjahr 2009 begann und danach im übrigen Beobachtungszeitraum bis in das Jahr 2011 auch anhaltend hoch stabil blieb. Im Gegensatz dazu konnte bei den Erwachsenen keine signifikante Veränderung der Inzidenzraten festgestellt werden.

Inzidenzraten, die sich auf den Zeitraum nach 2011 – also den Zeitraum nach der H1N1-Pandemie – beziehen, konnten für Jugendliche und Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren in Deutschland nicht identifiziert werden. Es wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie gefunden, die Daten zur Inzidenz der Narkolepsie für die gesamte deutsche Population im Jahr 2018 zeigt (Kallweit *et al.* 2022). Dezidierte Aussagen zur Inzidenz in der relevanten pädiatrischen Altersgruppe wurden jedoch nicht getroffen.

Tabelle 3-3: Inzidenzraten der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern für Deutschland

Land	Quelle	Jahre	Alter	Inzidenzrate (pro 100.000 Personenjahre) [95%-KI]
Deutschland	Oberle <i>et al.</i> 2015	2000–2009 (Präpandemische Phase)	0–17	0,15 [0,09–0,22]
		2010–2011 (Postpandemische Phase)	0–17	0,51 [0,40–0,65]
KI: Konfidenzintervall				

Europa

Neben Deutschland konnten für weitere europäische Länder Studien identifiziert werden, die Daten zur Inzidenz der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern berichten (Tabelle 3-4). Die meisten dieser Studien untersuchten, welchen Einfluss der H1N1-Impfstoff Pandemrix[®], der im Rahmen der H1N1-Pandemie 2009/2010 bei etwa 30,8 Millionen Menschen in der EU verimpft

wurde, auf die Inzidenz der Narkolepsie hatte (Paul-Ehrlich-Institut 2016). Aber auch der Einfluss von anderen Standardimpfungen wurde als möglicher Einflussfaktor analysiert.

Eine dänische Kohorten-Studie analysierte alle in Dänemark lebend geborenen Kinder im Zeitraum von 1980 bis 2009, um den Einfluss von dänischen Standardimpfungen auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse zu untersuchen (Rasmussen *et al.* 2012). Die Studie prüfte, ob ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Standardimpfung und einem Ereignis beobachtet werden konnte. Eine separate Kausalitätsbewertung der Ereignisse wurde nicht durchgeführt. Für dänische Jugendliche und Kinder konnte eine Inzidenzrate der Narkolepsie **von 0,48/100.000 Personenjahren** kalkuliert werden, die mit der H1N1-postpandemischen Inzidenzrate für deutsche Jugendliche und Kinder vergleichbar ist.

Für Finnland und Schweden wurde jeweils eine retrospektive Untersuchung identifiziert, die Inzidenzraten für die Narkolepsie vor und nach der H1N1-Pandemie in den jeweiligen Ländern verglich (Partinen *et al.* 2012; Szakacs *et al.* 2013). Dazu wurden in beiden Studien die Inzidenzraten für den Zeitraum von 2000 bis 2009 ermittelt und der Inzidenzrate im Jahr 2010 gegenübergestellt. Insbesondere der Einfluss des H1N1-Impfstoffes Pandemrix® auf die Inzidenz sollte damit überprüft werden. Beide Studien konnten für den Zeitraum 2000–2009 eine vergleichbare Inzidenzrate für Jugendliche und Kinder ermitteln. Für das Jahr 2010 beschreiben beide Studien einen deutlichen Anstieg der Inzidenzraten und bringen diesen mit der Pandemrix®-Impfung in Verbindung. Die ursprünglichen Inzidenzraten von **0,31/100.000 Personenjahre** für Finnland und **0,26/100.000 Personenjahre** für Schweden stiegen im Jahr 2010 auf **5,3 bzw. 6,6/100.000 Personenjahre** an. Ein derartiger Anstieg ist für die deutsche Kinderpopulation in der Studie von Oberle *et al.* nicht beobachtet worden (Oberle *et al.* 2015).

Für Finnland konnte zusätzlich eine Kohorten-Studie identifiziert werden, die die Inzidenzwerte der Narkolepsie für Jugendliche und Kinder, die mit Pandemrix® geimpft wurden, den Inzidenzwerten der ungeimpften Population gegenüberstellte (Nohynek *et al.* 2012). Vergleichbare Kohorten-Studien wurden auch für Irland und Norwegen identifiziert (O'Flanagan *et al.* 2014; Heier *et al.* 2013). Alle Studien zeigen deutlich höhere Inzidenzwerte für die geimpfte Population im Zeitraum 2009–2010. Lagen die Inzidenzwerte für die ungeimpfte Population bei **0,5–1,0/100.000 Personenjahre**, so konnten für die geimpften Population Inzidenzraten von **5,8–10/100.000 Personenjahre** ermittelt werden. Für Norwegen wurde darüber hinaus auch der Inzidenzwert der geimpften Population für das Jahr 2011 dargestellt. Dabei fällt auf, dass der Wert sein präpandemisches Niveau nahezu wieder annimmt.

In einer anderen Studie wurden die Inzidenzraten der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern vor und nach der H1N1-Pandemie in verschiedenen europäischen Ländern untersucht. Dabei wurden die Inzidenzwerte für den Zeitraum von 2003 bis zum Beginn der H1N1-Zirkulation unter anderem den Inzidenzen nach Beginn der H1N1-Impfkampagne bis 2013 gegenübergestellt. Für die europäischen Länder Dänemark, Niederlande, Schweden, Spanien und UK konnten für den Zeitraum vor der H1N1-Pandemie Inzidenzwerte im Bereich von **0,43–1,92/100.000 Personenjahre** ermittelt werden. Für den Zeitraum nach der Pandemie bis 2013

wurde für Schweden ein deutlicher Anstieg des Inzidenzwertes auf **5,38/100.000 Personenjahre** beschrieben. Die Inzidenzwerte für Dänemark, Spanien und UK verzeichneten dagegen nur einen leichten Anstieg (Dodd *et al.* 2018).

Neben den Inzidenzwerten für die Narkolepsie in einzelnen europäischen Ländern werden in der Literatur auch gepoolte Inzidenzwerte für die Narkolepsie in Europa beschrieben, in denen sowohl die Zeit vor der H1N1-Pandemie als auch die postpandemische Zeit bis 2010 bzw. 2014 berücksichtigt wird (Willame *et al.* 2021, Wijnans *et al.* 2013). Insgesamt ist das Niveau der europäischen Inzidenzwerte mit den Inzidenzen von Deutschland, Dänemark, den Niederlanden, Spanien und UK vergleichbar. Nur die Inzidenzen für Schweden und Finnland waren im Gegensatz zu den anderen betrachteten Ländern und Gesamt-Europa nach der H1N1-Pandemie deutlich erhöht.

Tabelle 3-4: Inzidenzraten der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern für europäische Länder

Land	Quelle	Jahre	Alter	Inzidenzrate (pro 100.000 Personenjahre) [95%-KI]
Dänemark	Rasmussen <i>et al.</i> 2012	1980–2009	0 – 17	0,48 [0,41 – 0,56]
Finnland	Nohynek <i>et al.</i> 2012	2009–2010	4 – 19	Geimpft mit Pandemrix®: 9,0
			4 – 19	Nicht geimpft mit Pandemrix®: 0,7
	Partinen <i>et al.</i> 2012	2000–2009	<17	0,31 [0,12 – 0,41]
		2010	<17	5,30
Irland	O'Flanagan <i>et al.</i> 2014	2009–2010	5 – 19	Geimpft mit Pandemrix®: 5,8 [3,4 – 9,0]
			5 – 19	Nicht geimpft mit Pandemrix®: 0,5 [0,2 – 1,0]
Norwegen	Heier <i>et al.</i> 2013	2009–2011	4 – 19	Geimpft mit Pandemrix® – 1. Jahr nach Impfung: 10,0
			4 – 19	Geimpft mit Pandemrix® – 2. Jahr nach Impfung: 1,1
			4 – 19	Nicht geimpft mit Pandemrix®: 0,5 – 1,0
Schweden	Szakacs <i>et al.</i> 2013	2000–2009	3 – 17	0,26 [0,12 – 0,50]
		2010	3 – 17	6,60 [3,40 – 8,10]
Europa	Wijnans <i>et al.</i> 2013	2000–2010	<5	0,13 [0,07 – 0,20]
			5 – 19	0,83 [0,75 – 0,91]
	Dodd <i>et al.</i> 2018	2003 bis Beginn H1N1-Zirkulation	5 – 19	Dänemark: 1,34
				Niederlande: 1,92
				Schweden: 0,60
				Spanien: 0,43
				UK: 0,61
	Dodd <i>et al.</i> 2018	Beginn H1N1-Impfkampagne bis 2013	5 – 19	Dänemark: 2,07 [0,91 – 2,64]
				Niederlande: 0,25 [0,01 – 1,45]
				Schweden: 5,38 [6,89 – 11,80]
				Spanien: 0,55 [0,55 – 2,94]
				UK: 1,02 [0,97 – 2,83]
Willame <i>et al.</i> 2021	2003–2014	0 – 1	0,00	
		2 – 4	0,23 (0,14 – 0,37)	
		5 – 14	0,53 (0,45 – 0,63)	
		15 – 24	1,77 (1,61 – 1,93)	

KI: Konfidenzintervall; UK: Vereinigtes Königreich

Fazit zur Inzidenz der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern in Deutschland

Für Deutschland wird für Jugendliche und Kinder von 0 bis 17 Jahren eine adjustierte Inzidenzrate von 0,15/100.000 Personenjahre [95-%-KI 0,09 – 0,22] für die Zeit von 2000 bis 2009 (präpandemische Phase der H1N1-Pandemie) und 0,51/100.000 Personenjahre [95-%-KI 0,40 – 0,65] für die Zeit von 2010 bis 2011 (postpandemische Phase der H1N1-Pandemie) berichtet. In Anbetracht dessen, dass für andere europäische Länder ähnliche Inzidenzraten für die jeweiligen Zeiträume identifiziert wurden, werden die Werte für Deutschland als Grundlage für weitere Berechnungen herangezogen. Zu beachten hierbei ist, dass sich die Inzidenzwerte auf die Gesamtpopulation der Narkolepsie beziehen und nicht zwischen den beiden Narkolepsie-Typen NT1 und NT2 unterschieden wird.

Für die Zeit nach dem Jahr 2011 konnten keine Inzidenzwerte für Jugendliche und Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren in Deutschland identifiziert werden. Einer Fallserie eines deutschen pädiatrischen Schlaflabors deutet darauf hin, dass die erhöhten Fallzahlen in den Jahren 2012 bis 2014 fortbestanden, möglicherweise aufgrund eines erhöhten Krankheitsbewusstseins, ab dem Jahr 2015 jedoch wieder zurückgingen (Schlüter *et al.* 2016). Es wird daher angenommen, dass die präpandemische Inzidenzrate von **0,15/100.000 Personenjahren** als plausibelster Wert auf das Jahr 2023 übertragen werden kann, während die postpandemische Inzidenzrate von 0,51/100.000 Personenjahre als Obergrenze zu betrachten ist.

Unter der Annahme, dass der vorausberechnete Bevölkerungsstand für Jugendliche und Kinder (6 bis ≤ 18 Jahren) in Deutschland zum Stichtag 31.12.2023 unter der Voraussetzung einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, eines moderaten Anstiegs der Lebenserwartung und einem moderaten Wanderungssaldo (G2L2W2) 9.152.000 Kindern beträgt (Statistisches Bundesamt 2022a), ergibt sich bei einer Inzidenzrate von 0,15/100.000 Personenjahre (Obergrenze 0,51/100.000 Personenjahre) eine Anzahl von **14 (Obergrenze 47) Neuerkrankungen** (Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie) im Jahr 2023.

Prävalenz

Basierend auf der orientierenden Literatursuche konnten weder im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche in PubMed noch durch die Recherche in amtlichen Quellen relevante Daten zur Prävalenz der Narkolepsie als seltene Erkrankung bei Jugendlichen und Kindern jeglicher Altersgruppe identifiziert werden.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es liegen keine Daten zur Entwicklung der Inzidenz der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren in Deutschland seit dem Jahr 2011, also dem unmittelbaren Zeitraum nach der H1N1-Pandemie, vor. Auch kann aus den vorliegenden Daten keine verlässliche Aussage über wesentliche Änderungen hinsichtlich der Inzidenz in den

letzten Jahren abgeleitet werden. Darüber hinaus liegen zur Prävalenz der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren in Deutschland gar keine Daten vor, so dass dazu keine Aussage getroffen werden kann.

Entsprechend wird zur Abschätzung der Inzidenz der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern bis zum Jahr 2028 eine Fortschreibung der berechneten Inzidenz für das Jahr 2023 angewandt (Tabelle 3-5). Für die Prävalenz konnten keine Daten identifiziert und daher keine Aussagen getroffen werden.

Tabelle 3-5: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren für die Jahre 2021–2026

Jahr	2024	2025	2026	2027	2028
1-Jahres-Inzidenz^a	14 (– 47)	14 (– 47)	14 (– 47)	14 (– 47)	14 (– 47)
Prävalenz^b	–	–	–	–	–

a: Basierend auf der aktuellen Datenlage kann nicht eindeutig beurteilt werden, ob wesentliche Änderungen hinsichtlich der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Daher wurde die Inzidenz für die Jahre 2024 bis 2028 fortgeschrieben. In Klammern ist die Obergrenze als Unsicherheit angegeben.

b: Aussagen zur Prävalenz sind in Ermangelung von Angaben in der Literatur derzeit nicht möglich.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pitolisant	Plausibelster Wert 139 (Obergrenze 473)	Plausibelster Wert 122 (Obergrenze 416)
Pitolisant ist indiziert bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Da im Rahmen der orientierenden Literatursuche keine Prävalenzdaten zur Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren identifiziert werden konnten, wurde eine rechnerische Annäherung an die Zielpopulation von Pitolisant im Jahr 2023 über die bekannten Inzidenzraten von 0,15/100.000 Personenjahren (für den Zeitraum vor der H1N1-Pandemie) und 0,51/100.000 Personenjahren (für den Zeitraum bis 2011 nach der H1N1-Pandemie) für Jugendliche und Kinder im Alter von 0 – 17 Jahren aus der Publikation von Oberle *et al.* durchgeführt (Oberle *et al.* 2015).

Die Zielpopulation umfasst alle Jugendlichen und Kinder mit Narkolepsie, die im Jahr 2023 6 bis <18 Jahre alt sind.

Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation wird davon ausgegangen, dass eine Narkolepsie in der Regel frühestens ab einem Alter von 2 Jahren diagnostiziert werden kann (Willame *et al.* 2021). Je jünger ein Kind, desto schwieriger ist die Diagnosestellung, da die Narkolepsie-Symptome durch ein Kleinkind nur unzureichend kommuniziert werden können und es zusätzlich nicht möglich ist, ein erhöhtes Schlafbedürfnis vor allem am Tag vom normalen kindlichen Schlafbedürfnis zu differenzieren (Plazzi *et al.* 2018a). Daher wird eine Diagnose bei Kindern unter 2 Jahren im Rahmen der Betrachtung ausgeschlossen.

Um die Größe der Zielpopulationen zu ermitteln, wird im ersten Schritt aus den bekannten Inzidenzraten und der Bevölkerung in Deutschland pro Altersgruppe und Jahr (Statistisches Bundesamt 2022a; Statistisches Bundesamt 2022b) die Zahl der Neudiagnosen pro Altersgruppe in den Jahren 2012 bis 2023 bestimmt. Da keine relevanten Daten zur Entwicklung der Inzidenzrate nach der H1N1-Pandemie in der Zielpopulation vorliegen, wird die Berechnung mit der präpandemischen Inzidenzrate als plausibelsten Wert, der auf das Jahr 2023 übertragen werden kann, vorgenommen (Tabelle 3-7). Demgegenüber erfolgt ebenfalls eine Darstellung der Berechnung basierend auf der postpandemischen Inzidenzrate, die als Obergrenze nachrangig zu betrachten ist (Tabelle 3-8).

Im zweiten Schritt werden die Inzidenzen aus den früheren Jahren so aufaddiert, dass alle Ein-Jahres-Altersgruppen enthalten sind, die im Jahr 2023 in die Altersgruppe von 6 bis < 18 Jahren fallen (graue Markierung in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8).

Dementsprechend werden für das Jahr 2008 nur die Neudiagnosen für die Altersgruppe der 2-Jährigen berücksichtigt, da diese Altersgruppe der Altersgruppe 17 Jahre im Jahr 2023 entspricht. Kinder über 2 Jahren im Jahr 2008 sind nicht relevant für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2023, da diese im Jahr 2023 bereits älter als 17 Jahre sind und der Zielpopulation daher nicht mehr entsprechen. Für das Jahr 2009 werden die Neudiagnosen für die Altersgruppen 2 und 3 Jahre berücksichtigt, da diese im Jahr 2023 den Altersgruppen 16 und 17 Jahren entsprechen. Dieses Schema wird für die Jahre bis 2023 fortgeführt.

Tabelle 3-7: Jährliche Neudiagnosen der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern, die im Jahr 2023 6 bis 17 Jahre alt sind, basierend auf einer Inzidenzrate von 0,15/100.000 Personenjahre

	Neudiagnosen pro Jahr in der jeweiligen Altersgruppe bei einer Inzidenzrate von 0,15/100.000 Personenjahre															
Altersgruppe*	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
2-Jährige	1,02	1,03	1,04	1,00	1,03	1,01	1,04	1,07	1,13	1,16	1,20	1,20	1,20	1,18	1,20	1,20
3-Jährige	1,03	1,02	1,04	1,03	1,01	1,04	1,02	1,07	1,09	1,14	1,17	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21
4-Jährige	1,06	1,03	1,02	1,03	1,04	1,02	1,05	1,05	1,09	1,10	1,15	1,17	1,22	1,22	1,21	1,21
5-Jährige	1,06	1,06	1,04	1,02	1,04	1,05	1,03	1,08	1,06	1,10	1,11	1,16	1,18	1,22	1,21	1,22
6-Jährige	1,08	1,06	1,06	1,03	1,02	1,05	1,06	1,06	1,09	1,07	1,11	1,12	1,16	1,18	1,22	1,21
7-Jährige	1,11	1,08	1,06	1,06	1,04	1,03	1,06	1,09	1,07	1,10	1,08	1,11	1,12	1,17	1,18	1,22
8-Jährige	1,16	1,11	1,08	1,06	1,06	1,04	1,04	1,08	1,10	1,08	1,11	1,09	1,12	1,13	1,16	1,18
9-Jährige	1,16	1,16	1,11	1,08	1,06	1,07	1,05	1,06	1,09	1,11	1,09	1,12	1,09	1,13	1,12	1,17
10-Jährige	1,19	1,16	1,16	1,11	1,08	1,07	1,08	1,08	1,07	1,10	1,12	1,10	1,12	1,10	1,12	1,13
11-Jährige	1,23	1,19	1,16	1,16	1,11	1,09	1,08	1,10	1,09	1,08	1,11	1,13	1,10	1,13	1,09	1,12
12-Jährige	1,20	1,23	1,19	1,16	1,16	1,12	1,10	1,10	1,11	1,10	1,09	1,12	1,13	1,11	1,12	1,10
13-Jährige	1,17	1,20	1,23	1,19	1,16	1,17	1,13	1,12	1,11	1,12	1,10	1,10	1,13	1,14	1,10	1,12
14-Jährige	1,18	1,17	1,21	1,22	1,19	1,17	1,18	1,15	1,13	1,12	1,13	1,11	1,10	1,13	1,13	1,11
15-Jährige	1,23	1,19	1,17	1,20	1,23	1,20	1,18	1,20	1,16	1,14	1,13	1,14	1,12	1,11	1,12	1,13
16-Jährige	1,27	1,24	1,19	1,17	1,21	1,24	1,21	1,22	1,23	1,17	1,15	1,14	1,14	1,13	1,10	1,13
17-Jährige	1,32	1,27	1,24	1,18	1,17	1,22	1,25	1,25	1,24	1,24	1,18	1,16	1,14	1,15	1,12	1,11
Summe aller relevanten Neudiagnosen (grau markiert) von 2008 bis 2023: 139,10 → 139																
*2-jährige = 2 bis < 3 Jahre (gilt auch für alle anderen Altersgruppen)																

Tabelle 3-8: Obergrenze der jährlichen Neudiagnosen der Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern, die im Jahr 2023 6 bis 17 Jahre alt sind, basierend auf einer Inzidenzrate von 0,51/100.000 Personenjahre

Altersgruppe	Neudiagnosen pro Jahr in der jeweiligen Altersgruppe bei einer Inzidenzrate von 0,51/100.000 Personenjahre															
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
2-Jährige	3,45	3,52	3,52	3,41	3,49	3,43	3,54	3,65	3,84	3,93	4,09	4,09	4,07	4,02	4,09	4,07
3-Jährige	3,51	3,46	3,53	3,52	3,44	3,52	3,47	3,64	3,71	3,88	3,96	4,12	4,11	4,10	4,11	4,11
4-Jährige	3,61	3,52	3,46	3,52	3,54	3,47	3,56	3,57	3,70	3,74	3,91	3,99	4,14	4,14	4,12	4,13
5-Jährige	3,62	3,61	3,52	3,45	3,54	3,56	3,51	3,66	3,62	3,73	3,77	3,93	4,01	4,16	4,12	4,13
6-Jährige	3,68	3,61	3,61	3,51	3,47	3,56	3,60	3,59	3,70	3,65	3,76	3,79	3,95	4,03	4,15	4,12
7-Jährige	3,77	3,68	3,61	3,60	3,52	3,49	3,59	3,69	3,64	3,74	3,68	3,78	3,81	3,97	4,01	4,16
8-Jährige	3,94	3,77	3,68	3,60	3,62	3,54	3,53	3,67	3,74	3,68	3,77	3,70	3,80	3,84	3,95	4,02
9-Jährige	3,95	3,94	3,77	3,67	3,62	3,64	3,58	3,60	3,72	3,78	3,71	3,79	3,72	3,83	3,81	3,97
10-Jährige	4,03	3,95	3,94	3,76	3,69	3,64	3,67	3,66	3,65	3,75	3,81	3,74	3,81	3,75	3,80	3,83
11-Jährige	4,17	4,04	3,95	3,93	3,78	3,71	3,67	3,74	3,70	3,68	3,78	3,83	3,76	3,84	3,72	3,81
12-Jährige	4,09	4,17	4,04	3,95	3,95	3,80	3,74	3,74	3,78	3,73	3,71	3,81	3,85	3,78	3,80	3,73
13-Jährige	3,97	4,10	4,17	4,03	3,96	3,97	3,83	3,81	3,78	3,81	3,75	3,73	3,83	3,88	3,75	3,81
14-Jährige	4,03	3,98	4,10	4,16	4,05	3,98	4,00	3,90	3,85	3,81	3,83	3,78	3,75	3,85	3,85	3,76
15-Jährige	4,19	4,03	3,98	4,09	4,18	4,07	4,01	4,09	3,95	3,88	3,84	3,86	3,80	3,77	3,82	3,86
16-Jährige	4,31	4,20	4,04	3,97	4,11	4,20	4,11	4,14	4,17	3,99	3,91	3,87	3,88	3,83	3,75	3,84
17-Jährige	4,48	4,31	4,21	4,03	3,99	4,14	4,25	4,24	4,23	4,20	4,02	3,94	3,88	3,91	3,81	3,77
Summe aller relevanten Neudiagnosen (grau markiert) von 2008 bis 2023: 472,95 → 473																
*2-jährige = 2 bis < 3 Jahre (gilt auch für alle anderen Altersgruppen)																

Letztendlich ergibt sich basierend auf der präpandemischen Inzidenzrate für das Jahr 2023 eine Größe der Zielpopulation von **139 als plausibelster Wert**. Wenn man dagegen die erhöhte Inzidenzrate kurz nach der H1N1-Pandemie der Berechnung zugrunde legt, beträgt die Größe der Zielpopulation **473 als Obergrenze**. Wahrscheinlicher ist, dass sich die Inzidenzrate in den Jahren nach der Pandemie ihrem Ausgangsniveau wieder angenähert hat. Anzumerken ist außerdem, dass die Zielpopulation, die basierend auf der präpandemische Inzidenzrate berechnet wird, nicht als Untergrenze anzusehen ist, sondern vielmehr als plausibelster Wert, da beispielsweise vereinzelte Todesfälle zu einer weiteren Reduktion führen können (siehe auch Abschnitt „Limitationen“).

Abschließend wurde der Anteil der Personen, die in Deutschland in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, ermittelt. Dieser Anteil betrug im Jahr 2021 88,1%. Neuere Zahlen liegen nicht vor. Der Prozentsatz errechnet sich aus der Gesamtzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2021 (Bundesministerium für Gesundheit 2022) dividiert durch den Bevölkerungsstand in Deutschland zum 31.12.2021 (Statistisches Bundesamt 2022b):

73.294.000/83.237.124. Es ergeben sich 122 (Obergrenze 416) GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Für die einzelnen Rechenschritte werden die Zahlen nicht gerundet, die dargestellten Patientenzahlen sind jedoch jeweils kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Daher sind Rundungsdifferenzen möglich. Die Rechenschritte sind in einer Excel-Tabelle dem Dossier beigelegt (Bioprojet Pharma 2023a).

Limitationen

Aufgrund der limitierten Datenlage ist die dargestellte Berechnung der Zielpopulation von Pitolisant mit Unsicherheiten behaftet. Zunächst wird die Annahme getroffen, dass eine Narkolepsie frühestens ab einem Alter von 2 Jahren diagnostiziert wird bzw. aufgrund der kommunikativen Einschränkungen im Kleinkindalter überhaupt diagnostiziert werden kann. Diagnosen unter 2 Jahren sind als sehr seltene Einzelfälle zu werten und daher als vernachlässigbare Unsicherheit zu sehen.

Darüber hinaus werden die Neudiagnosen in einzelnen Ein-Jahres-Altersgruppen anhand einer Inzidenzrate berechnet, die sich gesamthaft auf Jugendliche und Kinder bezieht. Es ist jedoch bekannt, dass die Inzidenzrate bei Jugendlichen höher ist als bei Kindern vor der Pubertät (Willame *et al.* 2021). Die angegebenen Neudiagnosen stellen daher für jüngere Kinder eine Überschätzung, für ältere Kinder bzw. Jugendliche hingegen eine Unterschätzung dar. In der Summe über alle Altersgruppen ist diese Unsicherheit jedoch als vernachlässigbar zu erachten.

Als weitere Unsicherheit ist die fehlende Datenlage zur Entwicklung der Inzidenzrate nach der H1N1-Pandemie zu werten. Am wahrscheinlichsten ist davon auszugehen, dass sich die Inzidenzrate in den Folgejahren dem präpandemischen Niveau weitestgehend angenähert hat und die Zielpopulation, die basierend auf der präpandemischen Inzidenzrate berechnet wurde, den plausibelsten Wert darstellt. Einflüsse, die zu einer Reduktion des plausibelsten Wertes führen können, wie beispielsweise die Mortalität in den relevanten Altersgruppen, bleiben bei den durchgeführten Berechnungen unberücksichtigt, weshalb dieser Wert nicht als Untergrenze betrachtet werden kann. Es wird davon ausgegangen, dass alle Jugendlichen und Kinder nach einer Narkolepsie-Diagnose am Leben bleiben und die Erkrankung nicht ausheilt, was dazu führt, dass ein kontinuierlicher Therapiebedarf besteht (siehe Abschnitt 3.2.1). Da die Gesamtmortalität von Jugendlichen und Kindern in Deutschland jedoch klein ist, ist anzunehmen, dass der Abstand zwischen Untergrenze und plausibelstem Wert nicht sehr groß ist.

Zudem wurde bei der Berechnung des plausibelsten Wertes auch für die Jahre 2009 bis 2011, die den unmittelbaren pandemischen und postpandemischen Zeitraum der H1N1-Pandemie umfassen, die niedrigere präpandemische Inzidenz angenommen. Für diesen Zeitraum sind im Rahmen der Berechnung der Zielpopulation nur sehr junge Patienten zu berücksichtigen, bei denen eine sichere Diagnose lediglich in Einzelfällen gestellt werden kann. Der Einfluss dieser Unsicherheit auf die Gesamtgröße der Zielpopulation wird dementsprechend ebenfalls als vernachlässigbar eingestuft.

Trotz der aufgezeigten Unsicherheiten wird der Wert von 139 (122 in der GKV) als plausibelste Größe der Zielpopulation von Pitolisant (Wakix®) im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pitolisant	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Mindestens gering	Plausibelster Wert 122 (Obergrenze 416)
Pitolisant ist indiziert bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 0 angegeben) heran.

Die Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet und ist der Fachinformation entnommen (Bioprojet Pharma 2023b).

Die Anzahl der GKV-Patienten, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, ist identisch mit der in Tabelle 3-6 angegebenen Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der

Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Abschnitte 3.2.1/3.2.2:

Um Informationen zur Beschreibung der Erkrankung zu identifizieren, wurden internetbasierte, orientierende Recherchen nach wissenschaftlichen Übersichts- und Originalartikeln sowie Leitlinien vorgenommen, überwiegend unter Nutzung der Datenbank „PubMed“ (www.pubmed.gov). Insbesondere wurden die Informationen auf die aktuellen Leitlinien gestützt. Die herangezogenen Quellen sind jeweils entsprechend referenziert.

Abschnitte 3.2.3-3.2.5:

Um Informationen zur Epidemiologie der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zu gewinnen, wurden orientierende Literaturrecherchen in der Datenbank „PubMed“ (www.pubmed.gov) durchgeführt. Hierfür wurden Suchbegriffe für Narkolepsie kombiniert mit Begriffen wie „prevalence“, „incidence“ und „epidemiology“. Die verwendeten Quellen sind jeweils an entsprechender Stelle referenziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, Zeitzer J und Mignot E (2009). Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 32, 979-983.
2. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, Khatami R, Koning F, Kornum BR, Lammers GJ, et al. (2019). Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 15, 519-539.
3. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, Dolenc-Groselj L, Jennum P, Khatami R, Manconi M, et al. (2021). European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol* 28, 2815-2830.
4. Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, Overeem S, Arnulf I, Rye D, Dauvilliers Y, Honda M, Owens JA, Plazzi G, et al. (2014). Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 37, 1035-1042.
5. Benmedjahed K, Wang YG, Lambert J, Evans C, Hwang S, Black J und Johns MW (2017). Assessing sleepiness and cataplexy in children and adolescents with narcolepsy: a review of current patient-reported measures. *Sleep Med* 32, 143-149.
6. Bioprojet Pharma (2023a). Berechnungen der Zielpopulation Pitolisant
7. Bioprojet Pharma (2023b). Fachinformation - Wakix 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand: März 2023.
8. Black SW, Yamanaka A und Kilduff TS (2017). Challenges in the development of therapeutics for narcolepsy. *Prog Neurobiol* 152, 89-113.
9. Blackwell JE, Kingshott RN, Weighall A, Elphick HE und Nash H (2022). Paediatric narcolepsy: a review of diagnosis and management. *Arch Dis Child* 107, 7-11.
10. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2020). Versorgungsmedizin-Verordnung (VersMedV) - Versorgungsmedizinische Grundsätze. Verfügbar unter: https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/Publikationen/k710-versorgungsmed-verordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=1 [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
11. Bundesministerium für Gesundheit (2001). Sechzehnte Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften (Sechzehnte Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung - 16. BtMÄndV). Verfügbar unter: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=//%5B@attr_id%27bgbl101s3338.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl101s3338.pdf%27%5D_1669115172892 [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
12. Bundesministerium für Gesundheit (2022). Kennzahlen, Daten, Bekanntmachungen. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
13. Bundesministerium für Jugend Familie und Gesundheit (1971). Fünfte Verordnung über die den Betäubungsmitteln gleichgestellten Stoffe (Fünfte Betäubungsmittel-Gleichstellungsverordnung). Verfügbar unter: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#_bgbl_%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl171s0315.pdf%27%5D_1669115892446 [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
14. Calik MW (2017). Update on the treatment of narcolepsy: clinical efficacy of pitolisant. *Nat Sci Sleep* 9, 127-133.
15. Chung KF und Cheung MM (2008). Sleep-wake patterns and sleep disturbance among Hong Kong Chinese adolescents. *Sleep* 31, 185-194.
16. Dauvilliers Y, Arnulf I und Mignot E (2007). Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 369, 499-511.

17. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012). S1-Leitlinie Narkolepsie (abgelaufen). Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0561_S1_Narkolepsie_2012_abgelaufen.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023]

].

18. Dodd CN, de Ridder M, Huang WT, Weibel D, Giner-Soriano M, Perez-Vilar S, Diez-Domingo J, Svenson LW, Mahmud SM, Carleton B, et al. (2018). Incidence rates of narcolepsy diagnoses in Taiwan, Canada, and Europe: The use of statistical simulation to evaluate methods for the rapid assessment of potential safety issues on a population level in the SOMNIA study. *PLoS One* 13, e0204799.

19. Dr. F. Köhler Chemie GmbH (2009). Gebrauchs- und Fachinformation SOMSANIT Injektionslösung. Stand: Mai 2009. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/12995.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].

20. Gibson ES, Powles AC, Thabane L, O'Brien S, Molnar DS, Trajanovic N, Ogilvie R, Shapiro C, Yan M, Chilcott-Tanser L (2006). "Sleepiness" is serious in adolescence: two surveys of 3235 Canadian students. *BMC Public Health* 6, 116.

21. Golden EC und Lipford MC (2018). Narcolepsy: Diagnosis and management. *Cleve Clin J Med* 85, 959-969.

22. Han F, Faraco J, Dong XS, Ollila HM, Lin L, Li J, An P, Wang S, Jiang KW, Gao ZC, et al. (2013). Genome wide analysis of narcolepsy in China implicates novel immune loci and reveals changes in association prior to versus after the 2009 H1N1 influenza pandemic. *PLoS Genet* 9, e1003880.

23. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, An P, Zhao L, Wang LH, Li QY, et al. (2011). Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 70, 410-417.

24. Hanin C, Arnulf I, Maranci JB, Lecendreux M, Levinson DF, Cohen D und Laurent-Levinson C (2021). Narcolepsy and psychosis: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 144, 28-41.

25. Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, Kamaleri Y und Storsaeter J (2013). Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med* 14, 867-871.

26. Janecek P (1973). Klinische Erfahrungen mit Gamma-Hydroxibuttersäure bei Sectio caesarea. In Anaesthesie mit Gamma-Hydroxibuttersäure Experimentelle und Klinische Erfahrungen. Anaesthesiology and Resuscitation/ Anaesthesiologie und Wiederbelebung/Anesthésiologie et Réanimation, Bushart W RP, ed. (Berlin, Heidelberg: Springer).

27. Jennum P, Ibsen R, Knudsen S und Kjellberg J (2013). Comorbidity and mortality of narcolepsy: a controlled retro- and prospective national study. *Sleep* 36, 835-840.

28. Jennum P, Knudsen S und Kjellberg J (2009). The economic consequences of narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 5, 240-245.

29. Johns MW (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540-545.

30. Johns MW (2000). Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 9, 5-11.

31. Kallweit U, Nilius G, Trumper D, Vogelmann T und Schubert T (2022). Prevalence, incidence, and health care utilization of patients with narcolepsy: a population-representative study. *J Clin Sleep Med* 18, 1531-1537.

32. Krahn LE, Arand DL, Avidan AY, Davila DG, DeBassio WA, Ruoff CM und Harrod CG (2021). Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 17, 2489-2498.
33. Latorre D, Kallweit U, Armentani E, Foglierini M, Mele F, Cassotta A, Jovic S, Jarrossay D, Mathis J, Zellini F, et al. (2018). T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature* 562, 63-68.
34. Latorre D, Sallusto F, Bassetti CLA und Kallweit U (2022). Narcolepsy: a model interaction between immune system, nervous system, and sleep-wake regulation. *Semin Immunopathol* 44, 611-623.
35. Lecendreux M (2014). Pharmacological management of narcolepsy and cataplexy in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 16, 363-372.
36. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, Hirshkowitz M, Daniel LL, Bailey D, Berry RB, et al. (2005). Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 28, 113-121.
37. Lopez R, Barateau L, Evangelista E, Chenini S, Robert P, Jaussent I und Dauvilliers Y (2017). Temporal Changes in the Cerebrospinal Fluid Level of Hypocretin-1 and Histamine in Narcolepsy. *Sleep* 40.
38. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, Vankova J, Black J, Harsh J, Bassetti C, et al. (2002). The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 59, 1553-1562.
39. Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, Okun M, Hohjoh H, Miki T, Hsu S, et al. (2001). Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 68, 686-699.
40. Morse AM (2019). Narcolepsy in Children and Adults: A Guide to Improved Recognition, Diagnosis and Management. *Med Sci (Basel)* 7.
41. Morton WA und Stockton GG (2000). Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2, 159-164.
42. Nishino S, Okuro M, Kotorii N, Aneqawa E, Ishimaru Y, Matsumura M und Kanbayashi T (2010). Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. *Acta Physiol (Oxf)* 198, 209-222.
43. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsen P, et al. (2012). AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 7, e33536.
44. Novartis Pharma (2018). Fachinformation - Ritalin® 10 mg Film Tabletten. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/89048.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
45. O'Flanagan D, Barret AS, Foley M, Cotter S, Bonner C, Crowe C, Lynch B, Sweeney B, Johnson H, McCoy B, et al. (2014). Investigation of an association between onset of narcolepsy and vaccination with pandemic influenza vaccine, Ireland April 2009-December 2010. *Euro Surveill* 19, 15-25.
46. Oberle D, Drechsel-Bauerle U, Schmidtmann I, Mayer G und Keller-Stanislawski B (2015). Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep* 38, 1619-1628.
47. Ollila HM, Ravel JM, Han F, Faraco J, Lin L, Zheng X, Plazzi G, Dauvilliers Y, Pizza F, Hong SC, et al. (2015). HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy. *Am J Hum Genet* 96, 136-146.
48. Partinen M, Saarenpaa-Heikkila O, Ilveskoski I, Hublin C, Linna M, Olsen P, Nokelainen P, Alen R, Wallden T, Espo M, et al. (2012). Increased incidence and clinical picture of

childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One* 7, e33723.

49. Paul-Ehrlich-Institut (2016). Aktuelle Informationen zu Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit A/H1N1-Influenzaimpfung. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html> [Zugriffsdatum: 06.02.2023].

50. Pizza F, Vandi S, Liguori R, Parchi P, Avoni P, Mignot E und Plazzi G (2014). Primary progressive narcolepsy type 1: the other side of the coin. *Neurology* 83, 2189-2190.

51. Plazzi G, Clawges HM und Owens JA (2018a). Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. *Pediatr Neurol* 85, 21-32.

52. Plazzi G, Ruoff C, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Rosen CL, Black J, Parvataneni R, Guinta D, Wang YG, Mignot E (2018b). Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. *Lancet Child Adolesc Health* 2, 483-494.

53. Poli F, Pizza F, Mignot E, Ferri R, Pagotto U, Taheri S, Finotti E, Bernardi F, Pirazzoli P, Cicognani A, et al. (2013). High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 36, 175-181.

54. Postiglione E, Antelmi E, Pizza F, Lecendreux M, Dauvilliers Y und Plazzi G (2018). The clinical spectrum of childhood narcolepsy. *Sleep Med Rev* 38, 70-85.

55. Rasmussen TA, Jorgensen MR, Bjerrum S, Jensen-Fangel S, Stovring H, Ostergaard L und Sogaard OS (2012). Use of population based background rates of disease to assess vaccine safety in childhood and mass immunisation in Denmark: nationwide population based cohort study. *BMJ* 345, e5823.

56. Scammell TE (2003). The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy. *Ann Neurol* 53, 154-166.

57. Scammell TE (2015). Narcolepsy. *N Engl J Med* 373, 2654-2662.

58. Schlüter B, Schürmann U und Roll C (2016). Häufigkeitszunahme der Narkolepsie im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 164, 1103-1109.

59. Schwartz JC (2011). The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol* 163, 713-721.

60. Shin C, Kim J, Lee S, Ahn Y und Joo S (2003). Sleep habits, excessive daytime sleepiness and school performance in high school students. *Psychiatry Clin Neurosci* 57, 451-453.

61. Singh AK, Mahlios J und Mignot E (2013). Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy. *J Autoimmun* 43, 26-31.

62. Statistisches Bundesamt (2022a). 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 2018). Variante 2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (G2L2W2). Destatis-Datenbankabfrage, Stichtag: 31.12.2022 und 31.12.2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Zugriffsdatum: 21.11.2022].

63. Statistisches Bundesamt (2022b). Bevölkerung: Deutschland von 2012 bis 2021, Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Destatis-Datenbankabfrage. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Zugriffsdatum: 21.11.2022].

64. Szabo ST, Thorpy MJ, Mayer G, Peever JH und Kilduff TS (2019). Neurobiological and immunogenetic aspects of narcolepsy: Implications for pharmacotherapy. *Sleep Med Rev* 43, 23-36.

65. Szakacs A, Darin N und Hallbook T (2013). Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. *Neurology* 80, 1315-1321.

66. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Mayer G, Javidi S, Iranzo A, Santamaria J, Peraïta-Adrados R, et al. (2014). DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep* 37, 19-25.
67. Tafti M, Lammers GJ, Dauvilliers Y, Overeem S, Mayer G, Nowak J, Pfister C, Dubois V, Eliaou JF, Eberhard HP, et al. (2016). Narcolepsy-Associated HLA Class I Alleles Implicate Cell-Mediated Cytotoxicity. *Sleep* 39, 581-587.
68. Thorpy MJ und Hiller G (2017). The Medical and Economic Burden of Narcolepsy: Implications for Managed Care. *Am Health Drug Benefits* 10, 233-241.
69. UCB (2021). Fachinformation - Xyrem® 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013032> [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
70. Volk S und Musch A (2007). Natriumoxybat zur Behandlung der Narkolepsie. Verfügbar unter: <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2007/03/natriumoxybat-zur-behandlung-der-narkolepsie.html> [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
71. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, Weibel D, Sammon C, Hviid A, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D, Heijbel H, Dahlstrom LA, et al. (2013). The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine* 31, 1246-1254.
72. Willame C, Dodd C, van der Aa L, Picelli G, Emborg HD, Kahlert J, Gini R, Huerta C, Martin-Merino E, McGee C, et al. (2021). Incidence Rates of Autoimmune Diseases in European Healthcare Databases: A Contribution of the ADVANCE Project. *Drug Saf* 44, 383-395.
73. Zhang Z, Gool JK, Fronczek R, Dauvilliers Y, Bassetti CLA, Mayer G, Plazzi G, Pizza F, Santamaria J, Partinen M, et al. (2021). New 2013 incidence peak in childhood narcolepsy: more than vaccination? *Sleep* 44.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Einmal täglich, oral	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Pitolisant ist indiziert zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (Bioprojet Pharma 2023b).

Pitolisant

Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosis ist die niedrigste wirksame Dosis in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit gemäß eines Aufwärts-Titrierungsschema. Die gesamte tägliche Dosis sollte als eine einzelne Dosis morgens während des Frühstücks oral verabreicht werden.

Bei der Aufwärts-Titration ist mit einer Dosis von 4,5 mg pro Tag zu beginnen. Eine Erhöhung der Dosis sollte im Abstand von einer Woche erfolgen. Die Dosis kann bis zu einer Dosis von 9 mg, 18 mg oder 36 mg pro Tag erhöht werden, wobei eine maximale Tagesdosis von 18 mg bei Kindern mit einem Gewicht von weniger als 40 kg nicht überschritten werden sollte.

Die Dosis kann je nach Einschätzung des Arztes und der Reaktion des Patienten jederzeit verringert (bis auf 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (bis auf 36 mg pro Tag) werden.

Aus der Fachinformation geht keine maximale Behandlungsdauer hervor. Die Behandlungsdauer kann daher theoretisch innerhalb eines Jahres 365 Tage umfassen. Patientenindividuell ist es allerdings möglich, dass die Behandlung vor Ablauf von 365 Tagen beendet wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022), da Pitolisant im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pitolisant	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Einmal täglich, oral	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	365	1 Tablette à 4,5 mg <u>oder</u> 2 Tabletten à 4,5 mg <u>oder</u> 1 Tablette à 18 mg <u>oder</u> 2 Tabletten à 18 mg (4,5 – 36 mg) ^a	365 Tage × 4,5 – 36 mg einmal täglich: 1.642,5 – 13.140 mg^a
^a : Die Dosierung ist die niedrigste wirksame Dosis in Abhängigkeit von dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit (Bioprojet Pharma 2023b).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Pitolisant

Die Angaben zu Pitolisant basieren auf der Fachinformation (Bioprojet Pharma 2023b). Gemäß Fachinformation wird die niedrigste wirksame Dosis in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit oral verabreicht, wobei die Tagesdosis 4,5 mg, 9 mg, 18 mg oder 36 mg betragen kann. Nachfolgend wurden die in der Fachinformation empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlagen herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da die Titration patientenindividuell erfolgt.

Gemäß Fachinformation kann die Dosis jederzeit in Abhängigkeit vom ärztlichen Ermessen und Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg/Tag) oder erhöht (bis auf 36 mg/Tag) werden. Folglich ergibt sich ein täglicher Verbrauch von 4,5 mg bis 36 mg. Der Jahresverbrauch liegt entsprechend zwischen 1.642,5 mg und 13.140 mg bei täglicher Einnahme über ein ganzes Jahr (365 Tage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022), da Pitolisant im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pitolisant	Wakix® 30 Filmtabletten Wirkstärke 4,5 mg	PZN: 11617117	385,72 € [403,22 € – 2,00 € ^a – 15,50 € ^b]
	Wakix® 30 Filmtabletten Wirkstärke 18 mg	PZN: 11617123	385,72 € [403,22 € – 2,00 € ^a – 15,50 € ^b]
	Wakix® 90 Filmtabletten Wirkstärke 18 mg	PZN: 14886295	1.138,60 € [1.187,10 € – 2,00 € ^a – 46,50 € ^b]
a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 2,00 € pro Packung b: Rabatt des Herstellers nach § 130a Abs. 1b SGB V in Höhe von 5% bei abgelöstem Herstellerabschlag GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-13 sind die Arzneimittelkosten auf Basis der Apothekenabgabepreise nach § 130 und § 130a SGB V dargestellt. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelpreisen der Lauer-Taxe (Stand: 01.02.2023).

Pitolisant

Zur Markteinführung beträgt der Apotheken-Abgabepreis für Pitolisant (Wakix®) in der Wirkstärke 4,5 mg 403,22 € für eine Packung mit 30 Filmtabletten; nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ergeben sich entsprechende Kosten von 385,72 €. Der Apotheken-Abgabepreis für Pitolisant (Wakix®) in der Wirkstärke 18 mg beträgt 403,22 € für eine Packung mit 30 Filmtabletten und 1.187,10 € für eine Packung mit 90 Filmtabletten; demensprechend ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 385,72 € bzw. 1.138,60 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerFO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022), da Pitolisant im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Keine		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Pitolisant

In der Fachinformation für Pitolisant werden keine weiteren ärztlichen Leistungen empfohlen (Bioprojet Pharma 2023b). Es fallen somit durch die Anwendung von Pitolisant keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022), da Pitolisant im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	–

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pitolisant	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Keine	

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pitolisant	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	4.692,93 € – 9385,85 €	–	–	4.692,93 € – 9385,85 €

Pitolisant

Die in Tabelle 3-17 angegebenen Jahrestherapiekosten für Pitolisant pro Patienten ergeben sich aus den Kosten für die Anwendung gemäß Fachinformation über ein ganzes Jahr. Gemäß Fachinformation wird die niedrigste wirksame Dosis in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit oral verabreicht, wobei die Tagesdosis 4,5 mg, 9 mg, 18 mg oder 36 mg betragen kann (Bioprojet Pharma 2023b). Es ergeben sich folgende Dosierungs- und Kostenspannen:

- Minimale Dosierung: 4,5 mg einmal täglich: 1 Filmtablette à 4,5 mg pro Tag, ergibt 365 Filmtabletten im Jahr. Dies entspricht Kosten von 4.692,93 €.
- Maximale Dosierung, minimale Kosten: 36 mg einmal täglich: 2 Filmtablette à 18 mg pro Tag, ergibt 730 Filmtabletten im Jahr. Dies entspricht Kosten von 9.235,31 €.
- Maximale Kosten: 9 mg einmal täglich: 2 Filmtabletten à 4,5 mg pro Tag, ergibt 730 Filmtabletten im Jahr. Dies entspricht Kosten von 9.385,85 €.

Die Arzneimittelkosten sind tablettengenau berechnet. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nicht an (siehe Tabelle 3-17).

Die Kalkulationen für die Jahrestherapiekosten sind als Excel-Tabelle und als pdf-Datei beigefügt (Bioprojet Pharma 2023a).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022), da Pitolisant im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 0 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Die Behandlungsoptionen zur Therapie einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren sind sehr limitiert. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind lediglich Methylphenidat und Natriumoxybat für Jugendliche und Kinder zur Behandlung einer Narkolepsie zugelassen (Novartis Pharma 2018; UCB 2021). Methylphenidat ist zur Behandlung von Kindern 6 Jahren mit einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie zugelassen, kann aber lediglich eine Verbesserung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit bewirken. Kataplexien werden von Methylphenidat nicht beeinflusst. Natriumoxybat ist dagegen erst für eine Behandlung von Kindern mit einer Narkolepsie mit Kataplexien ab 7 Jahren zugelassen und hat sowohl einen positiven Einfluss auf die übermäßige Tagesschläfrigkeit als auch auf Kataplexien. Sowohl Methylphenidat als auch Natriumoxybat unterliegen jedoch der Betäubungsmittelverordnung, da sie ein erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential aufweisen.

Pitolisant ist dementsprechend in der Lage eine wichtige therapeutische Lücke zu schließen (Abschnitt 3.2.2). Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit allerdings noch nicht möglich.

Kontraindikationen

Es gibt keine Kontraindikationen, die die Versorgungsanteile von Pitolisant wesentlich beeinflussen. Pitolisant darf gemäß Fachinformation (Bioprojet Pharma 2023b) nicht eingesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile der Filmtablette besteht. Außerdem stehen eine schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) und Stillen der Anwendung von Pitolisant entgegen.

Therapieabbrüche

Es konnten keine Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen innerhalb des doppelblinden Behandlungszeitraums in der pädiatrischen Studie P11-06 beobachtet werden (Bioprojet Pharma 2022). Der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wird daher als sehr gering eingeschätzt.

Patienten- und Arztpräferenzen

Es lässt sich gegenwärtig nicht abschätzen, wie Patienten- und Arztpräferenzen den Versorgungsanteil von Pitolisant beeinflussen werden.

Ambulant/stationär

Es wird davon ausgegangen, dass Pitolisant in der Regel im ambulanten Bereich eingesetzt wird, da es sich um eine orale Therapie handelt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund fehlender Möglichkeiten für die valide quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile kann deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht ermittelt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen in Abschnitt 3.3 stammen aus der Fachinformation für Pitolisant (Wakix[®]), der Fachinformation für Methylphenidat (Ritalin[®]) und Natriumoxybat (Xyrem[®]), dem Studienbericht der Zulassungsstudie sowie öffentlichen Quellen. Die herangezogenen Quellen sind jeweils entsprechend referenziert. Es wurde keine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bioprojet Pharma (2022). Double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled trial to evaluate safety and efficacy of pitolisant in children from 6 to less than 18 years with narcolepsy with/without cataplexy, followed by a prolonged open-label period. Clinical study report for part 1 double-blind period.
2. Bioprojet Pharma (2023a). Berechnung der Jahrestherapiekosten Pitolisant.

3. Bioprojet Pharma (2023b). Fachinformation - Wakix 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand: März 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. August 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 14.12.2022 B2 in Kraft getreten am 15. Dezember 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
5. Novartis Pharma (2018). Fachinformation - Ritalin® 10 mg Film Tabletten. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/89048.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
6. UCB (2021). Fachinformation - Xyrem® 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013032> [Zugriffsdatum: 06.02.2023].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Alle in diesem Abschnitt genannten Informationen entstammen, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation von Pitolisant (Wakix®) (Bioprojet Pharma 2023). Die für das Dossier relevante Population sind Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren. Angaben der Fachinformation, die sich ausschließlich auf andere Patientengruppen als Jugendliche und Kinder beziehen, sind im Folgenden nicht aufgeführt.

Diagnostik

Wakix® wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die entsprechenden Diagnosekriterien sind in Abschnitt 3.2.1 dargestellt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Schlafstörungen hat.

Dosierung und Behandlungsdauer

Kinder und Jugendliche

Wakix® sollte je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit gemäß einem Dosissteigerungsschema in der optimalen Dosis angewendet werden, ohne eine Dosis von 36 mg/Tag (18 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 40 kg) zu überschreiten.

- Woche 1: Anfangsdosis von 4,5 mg (eine 4,5-mg-Tablette) pro Tag.
- Woche 2: Die Dosis kann auf 9 mg (zwei 4,5-mg-Tabletten) pro Tag erhöht werden.
- Woche 3: Die Dosis kann auf 18 mg (eine 18-mg-Tablette) pro Tag erhöht werden.
- Woche 4: Bei Kindern ab einem Gewicht von 40 kg kann die Dosis auf 36 mg (zwei 18-mg-Tabletten) pro Tag erhöht werden.

Die Dosis kann jederzeit im Ermessen des Arztes und gemäß dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (bis zu 36 mg pro Tag bei Kindern ab einem Gewicht von 40 kg oder 18 mg pro Tag bei Kindern unter einem Gewicht von 40 kg) werden.

Die Tagesgesamtdosis sollte als Einzeldosis am Morgen während des Frühstücks verabreicht werden.

Aufrechterhaltung der Wirksamkeit

Da nur begrenzt Daten zur Langzeit-Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation), sollte der Arzt regelmäßig überprüfen, ob die Behandlung weiterhin wirksam ist.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte die Tageshöchstdosis 18 mg betragen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) kann die Tagesdosis zwei Wochen nach Beginn der Therapie erhöht werden. Eine Höchstdosis von 18 mg darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Pitolisant darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Schlechte Metabolisierer

Im Vergleich zu extensiven CYP2D6-Metabolisierern ist bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern eine höhere systemische Exposition (um bis zu dem 3-Fachen) zu beobachten. Im Rahmen der Auftitration sollte diese höhere Exposition bei Dosiserhöhungen berücksichtigt werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psychiatrische Erkrankungen

Pitolisant sollte bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. schweren Angststörungen oder schweren Depressionen mit Suizidneigung, mit Vorsicht angewendet werden. Bei mit Pitolisant behandelten Patienten mit einer psychiatrischen Vorgeschichte wurden Suizidgedanken berichtet.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Pitolisant sollte bei Patienten, die entweder an einer Nierenfunktionsstörung oder an einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) leiden, mit Vorsicht angewendet werden. Das Dosisschema sollte gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation angepasst werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Pitolisant wurde über Magenerkrankungen berichtet; daher sollte das Arzneimittel bei Patienten mit säurebedingten Magenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) oder bei gleichzeitiger Anwendung von magenreizenden Arzneimitteln wie Kortikosteroiden oder NSAR mit Vorsicht angewendet werden.

Ernährungsstörungen

Pitolisant sollte bei Patienten mit schwerer Adipositas oder schwerer Anorexie mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Im Falle einer signifikanten Veränderung des Körpergewichts sollte die Behandlung durch den Arzt erneut beurteilt werden.

Herzerkrankungen

In zwei eigens für die Untersuchung der QT-Zeit durchgeführten Studien führten Pitolisant-Dosen über der therapeutischen Dosierung (das 3- bis 6-Fache der therapeutischen Dosierung, d. h. 108 mg bis 216 mg) zu einer leichten bis mäßigen Verlängerung des QTc-Intervalls (10–13 ms). In klinischen Studien konnte bei therapeutischen Dosierungen von Pitolisant kein spezifisches Signal zur kardialen Sicherheit ermittelt werden. Trotzdem sollten Patienten mit Erkrankungen des Herzens, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, welche die QT-Zeit verlängern oder die bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen, oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, welche die C_{\max} und die AUC von Pitolisant signifikant erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), sowie Patienten mit schweren Nieren- oder mittelschweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Epilepsie

Bei hohen Dosierungen wurde in Tiermodellen über Konvulsionen berichtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). In klinischen Studien wurde bei einem epileptischen Patienten eine Verschlimmerung der Epilepsie berichtet. Bei Patienten mit schwerer Epilepsie ist Vorsicht geboten.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens bis zu 21 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (basierend auf der Halbwertszeit von Pitolisant und dessen Metaboliten). Pitolisant kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher muss eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Patientin hormonelle Kontrazeptiva anwendet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 der Fachinformation).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die Kombination von Pitolisant und Substraten von CYP3A4 mit einer geringen therapeutischen Breite sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Rebound-Effekt

In klinischen Studien wurde über keinen Rebound-Effekt berichtet. Trotzdem sollte beim Absetzen der Behandlung eine Überwachung erfolgen.

Drogenmissbrauch

Pitolisant zeigte laut klinischen Daten kein oder ein geringes Missbrauchspotential (spezifische Studie zum Missbrauchspotenzial beim Menschen in Dosen von 36 mg bis 216 mg bei Erwachsenen und beobachtete missbrauchsbedingte Nebenwirkungen in Phase-3-Studien).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Antidepressiva***

Tri- oder tetrazyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Clomipramin, Mirtazapin) können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen, da sie eine Histamin-H1-rezeptorantagonistische Wirkung aufweisen und möglicherweise die Wirkung von endogenem Histamin, das aufgrund der Behandlung im Gehirn ausgeschüttet wird, aufheben.

Antihistaminika

Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten), die die Blut-Hirn-Schranke überwinden (z. B. Pheniraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Promethazin, Mepyramin, Doxylamin), können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen.

Die QT-Zeit verlängernde Stoffe oder Stoffe, die bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen

Die Kombination mit Pitolisant sollte nur unter sorgfältiger Überwachung stattfinden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die den Metabolismus von Pitolisant beeinträchtigen

Enzyminduktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Rifampicin in mehrfachen Dosierungen führt zu einer signifikanten Verringerung der mittleren C_{\max} und der AUC von Pitolisant von ca. 39 % bzw. 50 %. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) Vorsicht geboten. Bei der Anwendung von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist aufgrund dessen starker CYP3A4-induzierender Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung mit Pitolisant Vorsicht geboten. Wenn beide Wirkstoffe kombiniert werden, sollte eine klinische Überwachung erfolgen und schließlich während der kombinierten Anwendung und eine Woche nach der Behandlung mit dem Induktor eine Dosisanpassung vorgenommen werden. In einer klinischen Studie mit Mehrfachdosierung wurde bei Anwendung einer Kombination aus Pitolisant und Probenecid die AUC von Pitolisant um ca. 34 % reduziert.

CYP2D6-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Paroxetin führt zu einer signifikanten Erhöhung der mittleren C_{\max} und der AUC_{0-72h} von Pitolisant von ca. 47 % bzw. 105 %. Angesichts der 2-fachen Erhöhung der Pitolisant-Exposition ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant und CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Chinidin, Terbinafin, Cinacalcet) Vorsicht geboten. Während der kombinierten Anwendung ist unter Umständen eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen.

Arzneimittel, deren Metabolismus möglicherweise durch Pitolisant beeinträchtigt wird

Substrate von CYP3A4 und CYP2B6

In-vitro-Daten legen nahe, dass Pitolisant und seine Hauptmetabolite in therapeutischen Konzentrationen möglicherweise CYP3A4 und CYP2B6 und, basierend auf extrapolierten Daten, CYP2C, UGTs und P-gp induziert. Zum Ausmaß dieser Wechselwirkung sind keine klinischen Daten vorhanden. Daher sollte die Kombination von Pitolisant mit CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Immunsuppressiva, Docetaxel, Kinase-Inhibitoren, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei anderen Substraten von CYP3A4, CYP2B6 (z. B. Efavirenz, Bupropion), CYP2C (z. B. Repaglinid, Phenytoin, Warfarin), P-gp (z. B. Dabigatran, Digoxin) und UGT (z. B. Morphin, Paracetamol, Irinotecan) ist Vorsicht und eine klinische Überwachung der jeweiligen Wirksamkeit geboten.

Bei oralen Kontrazeptiva sollte die Kombination mit Pitolisant vermieden und eine zusätzliche zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden.

Substrate von OCT1

Pitolisant weist bei einer Konzentration von 1,33 μM eine Hemmung gegenüber OCT1 (organischen Kationentransportern 1) von mehr als 50 % auf; die extrapolierte IC_{50} von Pitolisant beträgt 0,795 μM .

Auch wenn die klinische Relevanz dieses Effekts noch nicht erwiesen ist, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant und einem Substrat von OCT1 (z. B. Metformin [Biguanide]) Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Kombination von Pitolisant mit Modafinil oder Natriumoxybat, welche Standardbehandlungen gegen Narkolepsie sind, wurde bei gesunden Probanden in therapeutischen Dosen untersucht. Weder mit Modafinil noch mit Natriumoxybat wurden klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens bis zu 21 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (basierend auf der Halbwertszeit von Pitolisant und dessen Metaboliten). Pitolisant und seine Metaboliten können die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher muss eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Frau hormonelle Kontrazeptiva anwendet (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pitolisant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich einer Teratogenität, gezeigt. Bei Ratten wurde gezeigt, dass Pitolisant bzw. seine Metaboliten plazentagängig sind (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Pitolisant sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Pitolisant/seine Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Daher darf während der Behandlung mit Pitolisant nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden Auswirkungen auf die Samenparameter gezeigt, ohne signifikante Auswirkung auf die Reproduktionsleistung der männlichen Tiere. Bei behandelten weiblichen Tieren zeigten die Studien eine Reduzierung des prozentualen Anteils lebender Föten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pitolisant hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten mit einem abnormen Schläfrigkeitsgrad, die Pitolisant einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass sich ihr Wachheitsgrad möglicherweise nicht wieder normalisiert. Bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit, einschließlich Patienten, die Pitolisant einnehmen, sollte der Schläfrigkeitsgrad häufig neu bewertet werden und gegebenenfalls sollte diesen Patienten geraten werden, das Führen von Fahrzeugen und andere potenziell gefährliche Aktivitäten zu vermeiden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Es wird auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation verwiesen.

Den Informationen in diesem Abschnitt liegt Annex IIb des EPAR für Pitolisant (Wakix®) zugrunde.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV des EPAR für Pitolisant (Wakix[®]) wurde nicht erstellt, daher nicht zutreffend. Es sind jedoch entsprechende Angaben für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels in Annex II Punkt D des EPAR für Pitolisant (Wakix[®]) beschrieben (European Medicines Agency 2023).

Annex II Punkt D

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Post-Authorisation Safety Studies (PASS)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss innerhalb des angegeben Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen durchführen:

Nicht-interventionelle PASS:

- eine multizentrische, nicht-interventionelle PASS um die Anwendung von Wakix[®] zu dokumentieren und Informationen über die Sicherheit von Wakix[®] bei der Anwendung in der medizinischen Routinepraxis zu sammeln.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem RMP für Pitolisant (Wakix®) entnommen (Bioprojet Pharma 2022) und in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3-18: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Insomnia	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 4</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.</p>
Durch Übersäuerung verursachte Magenbeschwerden	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.</p>
Angststörung	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.</p>
Depression und Suizidgefahr	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen:</p>

	Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.
Gewichtszunahme	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4 Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.
Prokonvulsives Potential	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.
Verlängerung der QT-Zeit	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 4.5 Fachinformation Abschnitt 4.8 Fachinformation Abschnitt 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4 Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.
Missbrauch	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.2 Fachinformation Abschnitt 5.3 Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

	Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.
Abhängigkeit	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.2 Fachinformation Abschnitt 5.3</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist..</p>
Rebound-Effekt	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.2 Fachinformation Abschnitt 4.4</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.</p>
Unerwünschte Auswirkungen auf die Reproduktionsfunktion	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.6 Fachinformation Abschnitt 5.3</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.</p>
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.3 Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 4.5 Fachinformation Abschnitt 4.6 Fachinformation Abschnitt 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens bis 21 Tage nach dem Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wie in den Abschnitten 4.4 und 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage beschrieben.

	<ul style="list-style-type: none"> • Pitolisant sowie Metabolite können die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher sollte eine alternative zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Frau hormonelle Kontrazeptiva anwendet, wie in den Abschnitten 4.4 und 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage beschrieben. • Pitolisant sollte während der Schwangerschaft und während der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen gegenüber den potenziellen Risiken für den Fötus überwiegt, wie in den Abschnitten 4.3 und 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage beschrieben. <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.</p>
Interaktionen mit Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.5 Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.</p>
Langzeitsicherheit	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 4</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.</p> <p>Pharmakovigilanz-Aktivitäten Zusätzliche Sicherheitsstudie nach der Zulassung zur Bewertung der Langzeitsicherheit von Pitolisant:</p> <p>Studienkurzbezeichnung: P15-11: Eine multizentrische Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach der Zulassung, um die Verwendung von Wakix® zu dokumentieren und</p>

	<p>Informationen über die Sicherheit von Wakix® bei der Verwendung in der medizinischen Routine zu sammeln</p> <p>Abschlussbericht der Studie für 2025 geplant</p>
<p>Patienten mit schweren Depressionen oder schweren Angststörungen</p>	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.</p> <p>Pharmakovigilanz-Aktivitäten Zusätzliche Sicherheitsstudie nach der Zulassung zur Bewertung der Langzeitsicherheit von Pitolisant:</p> <p>Studienkurzbezeichnung: P15-11: Eine multizentrische Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach der Zulassung, um die Verwendung von Wakix® zu dokumentieren und Informationen über die Sicherheit von Wakix® bei der Verwendung in der medizinischen Routine zu sammeln</p> <p>Abschlussbericht der Studie für 2025 geplant</p>
<p>Patienten mit einer schweren kardialen Grunderkrankung</p>	<p>Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der erfahren bei der Behandlung von Schlafstörungen ist.</p>
<p>Quelle: RMP Parts V.1 und V.3 (Bioprojet Pharma 2022)</p>	

Die in Tabelle 3-18 beschriebenen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung sind für die Handhabung der Sicherheitsbedenken des Arzneimittels ausreichend; zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung sind nicht vorgesehen (RMP Part V.2; Bioprojet Pharma 2022).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bestehen nicht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 dargestellten Informationen entstammen der Fachinformation von Pitolisant (Wakix®), dem EPAR und dem RMP.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Anpassung der Dosierung	„Die Dosis kann jederzeit im Ermessen des Arztes und gemäß dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (bis zu 36 mg pro Tag bei Kindern ab einem Gewicht von 40 kg oder 18 mg pro Tag bei Kindern unter einem Gewicht von 40 kg) werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	ja
2	Monitoring von Patientengruppen mit erhöhtem Risiko	In zwei eigens für die Untersuchung der QT-Zeit durchgeführten Studien führten Pitolisant-Dosen über der therapeutischen Dosierung (das 3- bis 6-Fache der therapeutischen Dosierung, d. h. 108 mg bis 216 mg) zu einer leichten bis mäßigen Verlängerung des QTc-Intervalls (10 – 13 ms) In klinischen Studien konnte bei therapeutischen Dosierungen von Pitolisant kein spezifisches Signal zur kardialen Sicherheit ermittelt werden. Trotzdem sollten Patienten mit Erkrankungen des Herzens, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, welche die QT-Zeit verlängern oder die bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen, oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, welche die C _{max} und die AUC von Pitolisant signifikant erhöhen (siehe Abschnitt 4.5), sowie Patienten mit schweren Nieren- bzw. mittelschweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4) sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5). (Seite 1 – 2, Abschnitt 4.4)	ja
3	Monitoring bei Behandlungsabbruch	“In klinischen Studien wurde über keinen Rebound-Effekt berichtet. Trotzdem sollte beim Absetzen der Behandlung eine Überwachung erfolgen.” (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
Quelle: Fachinformation (Bioprojet Pharma 2023)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: März 2023

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Die in Tabelle 3-19 genannten Leistungen sind Teil der regelhaften ärztlichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung und sind daher im EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2023 / Quartal 1 (Kassenaerztliche Bundesvereinigung 2023)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Bioprojet Pharma (2022). Pitolisant - Wakix® Risk Management Plan (Version 7.0). Stand: 06.04.2022.
2. Bioprojet Pharma (2023). Fachinformation - Wakix 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand: März 2023.
3. European Medicines Agency (2023). European Public Assessment Report Wakix.

4. Kassenaerztliche Bundesvereinigung (2023). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand 1. Quartal 2023. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2023.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].